ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N°

52

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

52

par

Claire-Marie BAUT-WATTEZ
Née le 1er Janvier 1940 à Garches (92)
Externe des Hôpitaux de Paris

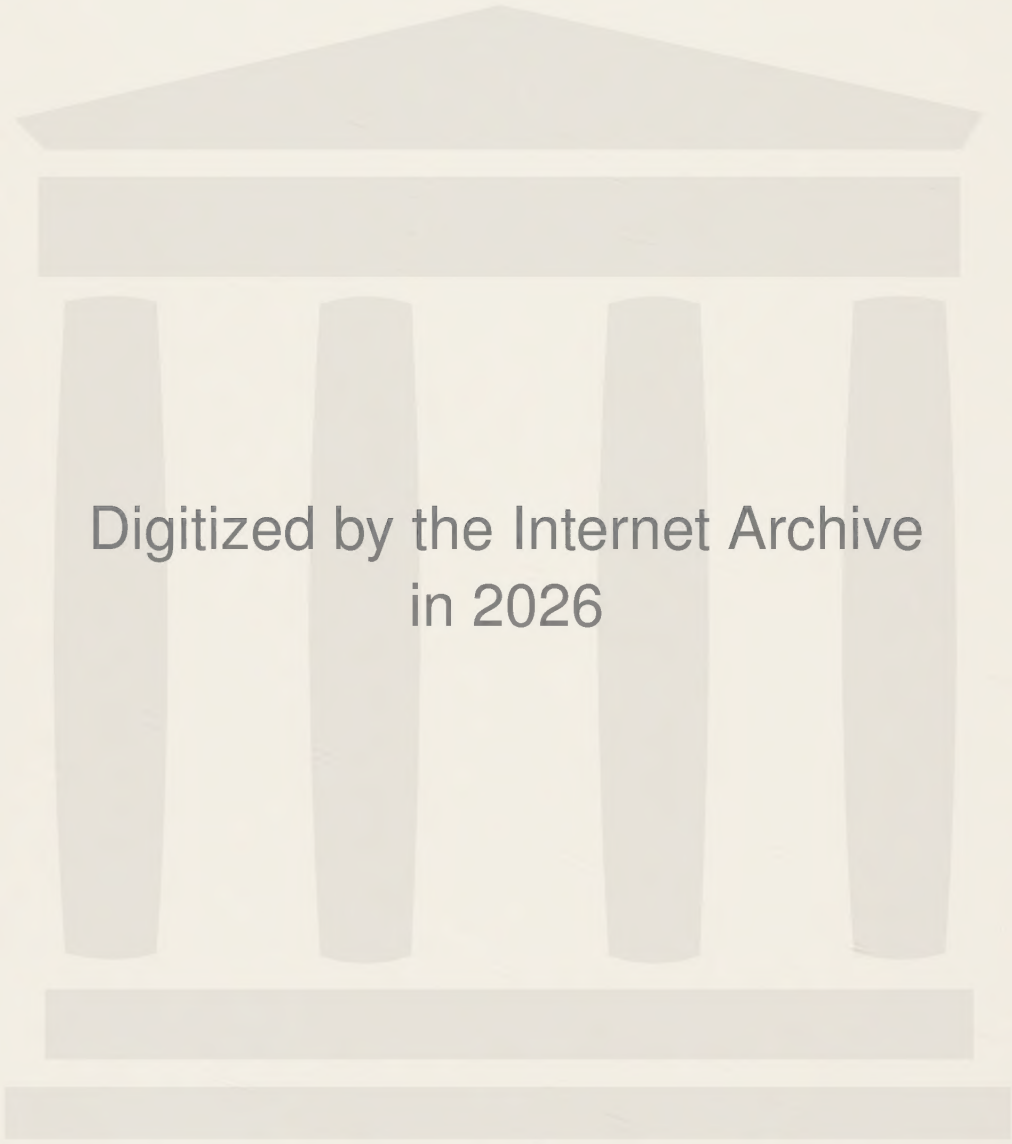
Présentée et soutenue publiquement le

LES DÉTRESSES NEO-NATALES EN RAPPORT AVEC UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE DU MÉTABOLISME

ESSAI DE SYNTHÈSE SEMEIOLOGIQUE A PARTIR DE 17 OBSERVATIONS

Président de Thèse : Monsieur P. MOZZICONACCI (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1973


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548019_0018

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Claire-Marie BAUT-WATTEZ
Née le 1er Janvier 1940 à Garches (92)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES DÉTRESSES NEO-NATALES EN RAPPORT AVEC UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE DU MÉTABOLISME

ESSAI DE SYNTHÈSE SEMEIOLOGIQUE A PARTIR DE 17 OBSERVATIONS

Président de Thèse : Monsieur P. MOZZICONACCI (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon grand-père
le Docteur Edouard WATTEZ

A mon père
le Docteur Edouard WATTEZ

Qui sut m'inspirer la vocation médicale

A ma mère

Dont la tendresse n'a jamais failli

A mon cher mari
le Docteur Jacques-Hervé BAUT

A mes fils bien-aimés
Emmanuel, Julien, Benjamin (†)

A Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur de présider
cette thèse

Son humanité et son savoir sont à la mesure
du respect que je lui porte

A Monsieur le Docteur J.M. SAUDUBRAY

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui m'a guidée tout au long de ce travail
avec patience et bienveillance

Je remercie les Professeurs BRISSAUD, GERBEAUX et ROSSIER
de m'avoir permis d'utiliser leurs observations pour ce travail.

LES DETRESSES NEONATALES EN RAPPORT AVEC UNE MALADIE HEREDITAIRE DU METABOLISME.

ESSAI DE SYNTHESE SEMEIOLOGIQUE A PARTIR DE 17 OBSERVATIONS

-:-

P L A N

Pages

I . INTRODUCTION 9

II . MATERIEL 12

Résumé de dix-sept observations numérotées de 1 à 17. 12

On distingue deux groupes :

- 1 à 9 et 15 à 17 dont le diagnostic est connu
- 10 à 14 dont le diagnostic est inconnu

III. ANALYSE SEMIOLOGIQUE. 45

A. COMMEMORATIFS 47

B. SEMEIOLOGIE CLINIQUE 52

1. Signes révélateurs 52
2. Signes neurologiques 57
3. Signes digestifs et respiratoires 67
4. Examen clinique viscéral 71
5. Mode évolutif 71
6. Autopsie 75

C. ANALYSE SEMIOLOGIQUE BIOLOGIQUE 76

1. Equilibre acide-base ; ammoniémie
2. Examens non spécifiques
3. Chromatographie des acides aminés 83

D. RECAPITULATION SEMEIOLOGIQUE GENERALE 88

IV . ANALYSE SEMEIOLOGIQUE DE LA LITTERATURE 93

1. METABOLISME GLUCIDIQUE 97

a. Glycogénose type I 97
b. Intolérance au fructose 98
c. Déficit en glycogène synthétase 101
d. Déficit en fructose-di-phosphatase 102
e. Déficit en 3 céto-acide-CoA-transférase 106
f. Hyperlactacidémie congénitale 107
g. Hyperlactacidémie avec hyperalphaalalinémie (déficit en pyruvate carboxylase) 111

2. METABOLISME PROTIDO-LIPIDIQUE 115
a. Leucinose 115
b. Acidémie méthylmalonique 117
c. Hyperglycinémie avec cétose 123
d. Acidémie propionique 128
e. Acidémie isovalérique 131
f. Sweaty feet syndrom 134
g. Beta methyl crotonyl glycinurie 136
h. Déficits enzymatiques du cycle de l'urée 140

V . SYNTHESE SEMEIOLOGIQUE 153

VI . ATTITUDE PRATIQUE PLAN DIAGNOSTIQUE 164

VII. THERAPEUTIQUE 170

VIII. CONCLUSIONS 174

IX . BIBLIOGRAPHIE 178

INTRODUCTION

Les états de détresse néonatale sont d'une grande fréquence qui n'a d'égale que la variété des étiologies qui en sont la cause.

Elles sont, de prime abord, d'aspect relativement monomorphe, le nouveau-né ou le nourrisson réagissant de la même manière quelle que soit l'agression :

- troubles respiratoires à type de polypnée
- troubles digestifs, en particulier refus de boire, vomissements,
- troubles neurologiques, en particulier hypotonie
- au point de vue biologique : acidose.

La plupart du temps, les détresses néonatales sont en rapport avec une étiologie acquise, évidente, facilement reconnue : anoxie néonatale due à un accouchement difficile, hémorragie méningée, cardiopathies congénitales, collapsus, déshydratations, infections, détresses respiratoires en particulier dans la maladie des membranes hyalines, malformations diverses, ictères hémolytiques graves, certaines maladies rénales.

Néanmoins, un nombre non négligeable de détresses néonatales ne reconnaît pas d'étiologie évidente et la détresse se présente comme apparemment primitive.

L'identification récente de plusieurs erreurs innées du métabolisme, à révélation néonatale, à sémiologie apparemment

semblable, vient ajouter un cadre étiologique nouveau. Il s'agit de maladies rares mais cette rareté n'est peut être qu'apparente, dans la mesure où elles ne sont pas recherchées. Un certain nombre de décès néonataux inexpliqués doivent probablement leur être attribuées.

Existe-t-il une sémiologie spécifique permettant de les suspecter ?

Quelle attitude pratique doit-on adopter pour les reconnaître ?

Le but de ce travail a été, à partir de l'analyse de 17 dossiers de détresses néonatales, apparemment primitives, de dégager une sémiologie commune. Pour 12 d'entre eux, nous avons pu identifier précisément l'erreur innée du métabolisme en cause. Pour les 5 autres, qui sont en tous points identiques, l'analogie est telle que l'origine métabolique est hautement probable.

Ces 17 observations, nous les avons ensuite comparées à la littérature des maladies métaboliques à révélation néonatale, afin de tenter d'individualiser un ensemble de signes cliniques communs évocateurs.

Après ces analyses, nous avons tenté d'établir une méthodologie de dépistage de ces maladies nouvelles, de même qu'une attitude pratique et thérapeutique immédiate.

TABLEAU I

Nº	NOM	DIAGNOSTIC
1	G... Sandra	Leucinose
2	D... Philippe	Leucinose
3	G... Catherine	Leucinose
4	T... Jean-Yves	Acidémie méthyl-malonique
5	R... Catherine	Acidémie méthyl-malonique
6	P... Cyril	Hyperammoniémie congénitale (déficit en ornithine-carbamyl transferase)
7	P... Maya	Acidose lactique congénitale
8	F... Jérome	Glycogénose type I
9	C... Franck	Déficit en fructose-di-phosphatase
10	O... Xavier	Pas de diagnostic
11	L... David	"
12	T... Karim	"
13	O... Sergio	"
14	R... Annick	"
15	F... Fatima	Acidémie méthyl malonique
16	H... Sandrine	Leucinose
17	V... Vincent	Hyperammoniémie congénitale (déficit en ornithine carbamyl transférase).

MATERIEL

Nous avons numéroté de 1 à 17 nos observations. Les observations de 1 à 9 ont un diagnostic connu ; les observations de 10 à 14 n'ont pas reçu de diagnostic. Trois autres observations récentes (15, 16, 17) ont été ajoutées ultérieurement. Il s'agit d'une acidémie méthylmalonique (nº 15), d'une leucinose (nº 16) d'une hyperammoniémie congénitale (nº 17).

Les différentes observations dont le diagnostic est connu sont regroupées dans le tableau 1 (Observation 1 à 9 et 15 à 17).

OBSERVATIONS.

Nº 1 : LEUCINOSE.

G... Sandra, 3e enfant d'une fratrie de trois, est née 11 jours après terme, à la suite d'une grossesse et d'un accouchement normaux. Les parents sont bien portants, non consanguins ; on retrouve plusieurs décès dans la famille des deux parents. Du côté maternel, un oncle est décédé à la naissance sans diagnostic; du côté maternel, une tante est décédée lors de l'accouchement, un oncle est décédé de la rougeole à 21 jours, un cousin est décédé d'une cardiopathie dans un tableau convulsif, deux autres cousins sont décédés de méningite.

Sandra a une soeur décédée à 12 jours dans un tableau

convulsif, après une fausse route ; elle a un frère bien portant.

Le poids de naissance est de 2.950 grammes. L'enfant crie trois minutes après la naissance ; elle est alimentée au sein.

Au 5e jour de la vie, on constate un tremblement du côté droit qui devient rapidement bilatéral. La succion devient faible, en particulier vers le 10e jour, où on l'hospitalise. On constate alors une hypotonie généralisée, des réflexes archaïques absents sauf un grasping faible, une gesticulation spontanée très pauvre constrastant avec des mouvements lents d'extension des membres, un peu catatoniques, des yeux dans le vide avec quelques mouvements de balayages latéraux. L'enfant est somnolente, a un cri plaintif, geignard.

Le reste de l'examen somatique est normal ; une odeur particulière des urines, de la sueur et de l'haleine est notée à plusieurs reprises : odeur de caramel brûlé ou de bouillon Kub.

Au point de vue biologique, on note une acidose modérée (pH 7,30 ; pCO2 37 ; BD-7). La cétose n'est pas retrouvée dans les urines ; par contre, la réaction à la DNPH* est à ++, voire à +++. La glycémie et la calcémie sont normales. Le fond d'oeil est normal ; la ponction lombaire est normale. L'électroencéphalogramme, pratiqué à deux reprises, montre des anomalies paroxystiques nombreuses et des ondes lentes synchrones ou asynchrones.

La chromatographie des acides aminés sanguins montre :

- valine 10,7 mg/100 ml
- alloleucine 4,3 mg/100 ml
- isoleucine 11,6 mg/100 ml
- leucine 54,0 mg/100 ml

---

* Dinitrophénylhydrazine.

Le diagnostic de leucinose est alors confirmé. L'évolution est catastrophique et l'on ne prescrit pas de traitement vu l'état neurologique. L'enfant décède à l'âge de 4 mois.

Obs. Nº 2 : LEUCINOSE.

Philippe D... est le premier enfant d'une fratrie de 1 ; il est né à terme, à la suite d'une grossesse et d'un accouchements normaux. Son poids de naissance est de 3.200 grammes ; les parents sont jeunes, bien portants, non consanguins.

A la naissance, l'apgar est de 9. Il est nourri au sein ; il va bien jusqu'au 4e jour où se déclare une hypertonie. Le 6e jour, il a des difficultés de succion, une contracture des masséters ; le 8e jour l'enfant s'alimente de plus en plus difficilement, il est alors hospitalisé. L'examen clinique révèle un état neurologique catastrophique : enfant figé, endormi, hypertonique avec conservation des attitudes, absence de succion et de réflexe de Moro, grasping à peine ébauché. Le reste de l'examen clinique est alors normal. Mais vers le 9e jour, des troubles respiratoires surviennent : tirage sous costal, gonflement inspiratoire de l'abdomen. L'état neurologique s'aggrave : subcoma, hypertonie des membres et du tronc alternant avec une hypotonie, mouvements anormaux (élévation du membre supérieur, pédalage des membres inférieurs), spontanés ou déclenchés par le pincement, réflexe de Moro à peine ébauché.

L'enfant est dialysé pendant 3 jours. On remarque alors une odeur particulière des urines, de l'haleine, de la sueur à type de bouillon Kub ou de caramel brûlé, très évocatrice de leucinose.

Au point de vue biologique, on constate une acidose métabolique légère : pH 7,35 ; BE - 7,5, une cétonurie ++, une réaction à la DNPH ++++. La glycémie, la calcémie et le ionogramme sanguin sont normaux. Le fond d'oeil est normal ; la ponction lombaire est normale. L'électroencéphalogramme montre de nombreuses bouffées de pointes fronto-temporales bilatérales.

La chromatographie des acides aminés révèle :

- Leucine 42 mg/100 ml de sérum
- Isoleucine 4,97 mg/100 ml "
- Valine 5,85 mg/100 ml "
- Alloisoleucine 2,09 mg/100 ml "

Le diagnostic de leucinose est alors certain. Un régime spécifique pauvre en acides aminés ramifiés est institué au 15e jour, mais l'alimentation va se heurter à de nombreuses difficultés (vomissements, refus de boire) en rapport avec des maladies infectieuses intercurrentes. Il est actuellement âge de 2 ans. Il est toujours sous régime spécifique mais son Q.I. est de 50.

Obs. Nº 3 : LEUCINOSE.

G... Catherine est la première enfant d'une fratrie de 1. Elle est née à terme, par césarienne pour présentation du siège, après une grossesse normale. Le poids de naissance est de 2.900 grammes ; elle a crié tout de suite.

Les parents sont bien portants, non consanguins. Il n'y a pas d'antécédents familiaux.

L'enfant est alimenté au sein et va parfaitement bien jusqu'au 6e jour. Apparaissent alors des troubles respiratoires avec irrégularité du rythme, des troubles neurologiques : geignement, trouble de la conscience, mouvements convulsifs, accès d'hypertonie, disparition du réflexe de Moro.

Elle est alors hospitalisée pour suspicion de méningite ; à son entrée, le tableau est celui d'une grave souffrance cérébrale : coma avec geignement continu, alternatives d'hypertonie et d'hypotonie, mouvements de pédalage des membres inférieurs, absence de réflexe de Moro, respiration irrégulière avec pauses. On remarque alors une odeur particulière des urines qui fait suspecter une leucinose (odeur de caramel brûlé)

Le laboratoire révèle un liquide céphalo-rachidien normal; une glycémie et une calcémie normales, de même que la numération formule sanguine. Le pH est à 7,40 ; la pCO2 à 24 ; la BD à -7.

Il existe une cétonurie, une réaction positive à la dinitrophénylhydrazine. La lactacidémie est à 14,1 mg pour 100 ml, la pyruvicémie à 0,72 mg/100 ml. L'ammoniémie est normale : 1,7 γ ml.

La chromatographie des acides aminés dans le sang montre

une augmentation des acides aminés à chaîne ramifiée :

- leucine 54 mg/100 ml
- Valine 7,1 mg/100 ml
- Isoleucine 6,2 mg/100 ml
- Alloisoleucine 2,5 mg/100 ml

et une augmentation des acides cétoniques correspondants : Acides α cétoisocaproïques, α céto bétaméthylvalérique et cétoisovalérique.

L'enfant est dialysée pendant 3 jours, ce qui entraîne une amélioration rapide. A l'âge de trois semaines, l'examen neurologique est normal. Elle a actuellement 2 ans et un coefficient intellectuel normal. Elle est toujours sous régime spécifique, contrôlé en acides aminés ramifiés.

Obs. Nº 4 : ACIDEMIE METHYLMALONIQUE.

T... Jean-Yves est le 2e enfant d'une fratrie de 2 ; il est né au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux. Le poids de naissance est de 3.100 kg. Il est alimenté à un lait industriel.

Les parents sont jeunes, bien portants, non consanguins ; il n'y a pas d'antécédents familiaux. Par contre, une soeur est décédée à l'âge de 6 jours. A l'âge de trois jours, étaient apparus des signes neurologiques : hypotonie, subcoma, vomissements, polypnée, convulsions, altérations à l'E.E.G.

L'enfant va bien jusqu'au 5e jour où l'on note une hypotonie importante. L'enfant est hospitalisé le 6e jour ; le tableau clinique est très défavorable : coma, hypotonie avec accès d'hypertonie, absence de réflexes archaïques, cri faible, respiration irrégulière avec pauses, hypothermie, clonies des extrémités. Le reste de l'examen somatique est normal.

Il présente une acidose métabolique profonde : pH 7,05 pCO2 : 30, BD -22.

Il n'y a ni cétonurie, ni cétonémie ; la réaction à la DNPH est négative. La glycémie, la calcémie, la numération formule sanguine sont normales. L'acidémie lactique est élevée à 18,9 mg/100 ml (normal = 6-16 mg), la pyruvatémie est normale à 0,56 mg/100 ml (N = 0,4 - 0,6 mg). L'ammoniémie est d'abord un peu élevée 2,8 γ /ml, puis normale 1,3 γ /ml (N = 0,7 - 1,5). Le fond d'oeil et la ponction lombaire sont normaux.

La chromatographie des acides aminés montre une augmentation de la leucine, l'isoleucine, la valine, la thréonine et la

lysine, une baisse de l'alanine. Le diagnostic est posé sur la constatation d'un taux sanguin d'acide méthylmalonique de 39 mg/100 ml (N = 0) et d'une excrétion urinaire de 960 mg/24 heures) (N = traces)

L'enfant subit alors une dialyse péritonéale du 6e au 13e jour. A partir du 13e jour, il est progressivement réalimenté. L'examen clinique s'améliore peu à peu : ébauche de réflexes archaïques, mouvements spontanés. L'acidose disparaît et surtout les taux sanguins d'acide méthylmalonique passent de 39 mg à 2,3 mg/100 en 7 jours.

Une vitaminothérapie à la vitamine B 12, à partir du 10e jour de 1 mG/24 h en I.M. entraîne une normalisation des taux d'acide méthylmalonique. Un épisode infectieux intercurrent entraîne une rechute de l'acidose et de l'état neurologique : malgré le traitement, l'enfant meurt à l'âge de 35 jours.

L'étude enzymatique de la méthylmalonyl CoA isomérase sur fragments hépatiques prélevés un quart d'heure après le décès et congelés, ne montre pas de déficit quantitatif, suggérant l'hypothèse d'une forme B 12 sensible.

Obs. Nº 5 : ACIDEMIE METHYL MALONIQUE.

Catherine R... est la première née d'une fratrie de I. Les parents sont jeunes, bien portants, non consanguins. La grossesse a été normale, l'accouchement aussi. Le cri a été immédiat; le poids de naissance est de 2.580 grammes.

Elle est nourrie au sein à partir de 24 heures. Tout va bien jusqu'à l'âge de 48 heures, où lors de la première tétée l'enfant est trouvée pâme, hypothermique, hypotonique.

Dans le centre de réanimation où elle est transportée, on constate une tachypnée, un état de déshydratation, un aspect dysmature, une hypotonie des membres inférieurs contrastant avec une hypertonie du tronc, des réflexes archaïques abolis, des trémulations.

Au point de vue biologique : une acidose métabolique majeure (PH = 7,06 ; pCO2 = 14 ; BD = -23,5), une cétonurie +++ sans hypoglycémie, une réaction à la DNPH +. La glycémie, la calcémie, la numération formule sanguine sont normales. L'acide lactique est à 16 mg/100 ml, l'ammoniémie à 4,8 γ/ml.

D'après ce tableau, on évoque une maladie métabolique et on pratique une dialyse péritonéale. L'amélioration est peu nette. A l'âge de 5 jours, apparaissent des mouvements anormaux : accès d'hypertonie des membres supérieurs et inférieurs qui s'étendent lentement, puis sont agités de secousses lentes de faible amplitude, comme des trémulations "au ralenti", puis se reposent très lentement sur le plan du lit. Les mouvements sont spontanés mais peuvent être sollicités par la stimulation des membres.

La chromatographie des acides aminés montre une augmenta-

tion de la valine, leucine, isoleucine, thréonine et méthionine.

L'acidurie méthylmalonique est de 670 mg/24 heures (4 g/l d'urine N = traces) ; ce qui donne le diagnostic.

Malgré le traitement symptomatique, une exsanguinotransfusion et des injections de Vit. B 12, l'état ne s'améliore pas. La mort survient à l'âge de huit jours dans un état de pâleur et de pauses respiratoires.

L'étude enzymatique effectuée sur un prélèvement biopsique hépatique post-mortem, confirme le diagnostic : absence complète d'activité de la méthylmalonyl CoA isomérase non influencée par adjonction de cobamide coenzyme.

Obs. Nº 6 : DEFICIT EN ORNITHINE CARBAMYL TRANSFERASE.

P... Cyril est le 4e enfant d'une fratrie de quatre. Il est né par césarienne systématique à l'âge de 8 mois et une semaine, à la suite d'une grossesse normale. Le poids de naissance est de 3.700 g.

Les parents sont des Israélites de Tunisie, bien portants, non consanguins. Trois oncles maternels sont décédés, peu après la naissance, dans un tableau neurologique avec coma.

Dans la fratrie : 4 grossesses ont précédé Cyril :

- 1ère grossesse : un garçon est décédé au 8e jour après vomissements, geignements, hypotonie, torpeur et coma. L'autopsie est normale.
- 2e grossesse : un garçon décédé le 4e jour avec une symptomatologie identique.
- 3e grossesse : un garçon normal, bien portant.
- 4e grossesse : un garçon mort-né (rubéole au troisième mois de grossesse).

A la 24e heure, l'alimentation est entreprise au lait demi écrémé industriel.

A la 40e heure, on constate des vomissements, une hypotonie et une torpeur qui conduisent à l'hospitalisation.

A la 56e heure, l'examen clinique retrouve un coma avec une gesticulation nulle, un geignement permanent, aucun réflexe archaïque, des gencives serrées, une trémulation de la langue et de la mandibule, une hypotonie généralisée avec des accès d'hypertonie des membres supérieurs. Le reste de l'examen somatique

est normal.

Le laboratoire révèle :

L'absence d'acidose métabolique : pH 7,28 ; pCO2 : 50 ; BD -4. L'acétest est négatif de même que la réaction à la DNPH. La glycémie, la calcémie et la N.F.S. sont normales. L'acide lactique est à 33 mg/100 ml (N = 5 - 16 mg). Il existe une hyperammoniémie considérable à 800 γ /100 ml (N < 150). La chromatographie des acides aminés montre une augmentation fugace de la lysine. La glutamine est à la limite supérieure de la normale, il existe un abaissement des facteurs plasmatiques de la coagulation.

Le fond d'oeil et la ponction lombaire sont normaux ; l'électroencéphalogramme montre un tracé déprimé avec des périodes de tracé plus actif alternant avec des décharges de pointes correspondant à des manifestations convulsives.

L'enfant est dialysé le 3e jour pendant 24 heures. L'ammoniémie est peu influencée par la dialyse, de même que l'état clinique.

Le 7e jour, on pratique une exsanguinotransfusion pour abaisser l'ammoniémie mais celle-ci est peu influencée : 750 γ / 100 ml à 690 γ/ 100 ml. L'état s'aggrave : ictère, coma, profond. La diurèse diminue et l'enfant décède à l'âge de 11 jours.

L'autopsie montre un oedème cérébral considérable, une nécrose hépatique de type ischémique, une atrophie du pancréas exocrine, une alvéolite avec zones d'infarcissement pulmonaire

L'étude enzymatique sur prélèvements hépatiques post-mortem montre un déficit subtotal en ornithinecarbamyl-transférase, avec anomalie du Km pour l'ornithine.

Obs. Nº 7 : ACIDOSE LACTIQUE CONGENITALE.

P... Maya est la 2e enfant d'une fratrie de 2. Elle est née 15 jours avant terme après une grossesse normale. Le cri a été immédiat. Le poids de naissance est de 2.500 g.

Les parents sont jeunes et bien portants ; il n'y a pas d'antécédent particulier dans les deux familles.

Une soeur aînée de Maya est décédée à l'âge de 8 jours avec une acidose métabolique sévère associée à une hypothermie et à une hypotonie, apparue dès la naissance. La lactacidémie est élevée : 330 mg/l (N = 60 - 160 mg).

L'enfant va bien jusqu'à la 18e heure où elle présente une hypothermie, une cyanose, une polypnée et une acidose métabolique. Un traitement symptomatique fait régresser tous ces signes en 15 jours.

A l'âge de 2 mois 1/2, apparaissent des myoclonies faciales, puis des crises convulsives qui motivent l'hospitalisation. L'examen clinique note une obnubilation post-convulsive, une hypotonie axiale considérable, une respiration ample en rapport avec une acidose métabolique. Le reste de l'examen somatique est normal.

Au point de vue biologique, il existe une acidose métabolique (pH = 7,28 ; pCO2 = 14 ; BD = 16,5), une cétonurie + à l'Actest, une réaction positive à la DNPH. La glycémie, la calcémie et la NFS sont normales. Il existe une hyperlactacidémie majeure comprise entre 750 et 1500 mg/litre.

Le fond d'oeil et la ponction lombaire sont normaux ; l'électroencéphalogramme montre un tracé très altéré comprenant

de très abondantes ondes lentes et amples et de nombreuses pointes.

L'enfant subit des épreuves éliminant une glycogénose, une amino-acidopathie, des causes anoxiques. L'étude histologique du foie est normale. Malgré un apport quotidien en bicarbonates per os de 60 à 150 mEq, la lactacidémie va persister pratiquement inchangée. On retient alors le diagnostic d'acidose lactique congénitale. L'évolution est catastrophique. L'enfant sombre vers le 3e-4e mois dans un état végétatif entrecoupé de crises convulsives généralisées. Elle décède à l'âge de 10 mois.

L'autopsie révèle une hépatomégalie très importante d'origine stéatosique et un sympathome sympathogonique qu'aucun élément clinique ne laissait supposer.

Obs. Nº 8 : GLYCOGENOSE DU TYPE I.

F... Jérôme est le premier né d'une fratrie de I. Il est né à terme après une grossesse et un accouchement normaux. Le cri a été immédiat. Le poids de naissance est de 3.250 g.

Les parents sont jeunes, bien portants, non consanguins ; il n'y a pas d'antécédent dans les familles. Il est nourri avec un lait industriel et va bien jusqu'à la 36e heure où l'on constate une cyanose et 3 petites convulsions ; il est alors hospitalisé. L'examen clinique révèle : un cri faible, plaintif, une hypotonie des membres inférieurs, un réflexe de Moro à peine ébauché, un foie augmenté de volume (2 travers de doigts sur la ligne mammelonaire).

Le fond d'oeil, la ponction lombaire sont normaux. L'électroencéphalogramme montre : sur un rythme de base normal, une discrète prédominance d'ondes lentes à droite, tantôt pendant la veille, tantôt pendant la somnolence.

Le laboratoire montre une acidose métabolique : pH = 7,31 ; BD = - 13,5. La glycémie est abaissée à 0,20 g/l ; la cétonurie est retrouvée à l'ACtest. La calcémie et la N.F.S. sont normales. La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires est normale, de même que la lactacidémie (30 mg/l)

La guérison complète du tableau clinique et biologique est obtenue par perfusion de sérum glucosé et de bicarbonate.

Le diagnostic de glycogénose type I est porté sur l'épreuve de charge en galactose et un test au glucagon ; il est confirmé par la biopsie chirurgicale du foie qui montre une absence

d'activité de la glucose-6-phosphatase.

L'enfant est actuellement âgé de 4 ans ; il est sous régime fractionné. Il va bien dans la mesure où sa glycémie est contrôlée ; son foie mesure 15 cm sur la ligne mammelonnaire.

Obs. Nº 9 : DEFICIT EN FRUCTOSE DI PHOSPHATASE.

C... Franck est le 3e enfant d'une fratrie de 4. Il est né après une grossesse normale à la suite d'une césarienne systématique à l'âge de 8 mois ; le poids de naissance est de 3.200 g. Apgar : 10. Les parents sont bien portants, non consanguins. Les deux premiers enfants, des filles, ont présenté à 24 et 48 heures des troubles neurologiques, une polypnée, une acidocétose et sont décédées respectivement le 4e et le 6e jour. Le 4e enfant, est bien portant et normal.

Franck se porte bien jusqu'à la 24ème heure ; il n'a pas encore été alimenté quand on note une polypnée, une hypotonie, un cri plaintif, une diminution des réflexes archaïques, une hypothermie à 34º. L'examen viscéral est normal, en particulier, il n'y a pas de gros foie.

Le laboratoire montre une acidose grave (pH = 7,17), une absence de cétose, une réaction positive à la DNPH, une glycémie à 0,42 g/l puis à 0,07 g/l, une hyperlactacidémie (650 mg/l) et une hyperpyruvicémie (38 mg/l). L'ammoniémie est d'abord élevée puis normale à un deuxième prélèvement. Il y a une chute du facteur V et VII + X de la coagulation. Le fond d'oeil, la ponction lombaire sont normauxde même que l'électroencéphalogramme. La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires montre une augmentation de l' alanine.

Un traitement symptomatique de sérum glucosé et bicarbonaté entraîne une guérison apparente clinique et biologique. L'enfant est réalimenté au lait de mère et va bien. Le passage à l'âge de un mois au lait industriel demi écrémé laisse persister une légère acidose. A l'âge de 2 mois, l'enfant rechute dans un tableau identique. De 3 mois à un an Franck va bien mais se constitue une hépatomégalie avec hyperlactacidémie permanente. On

élimine alors une glycogénèse type I et une intolérance au fructuose.

Le diagnostic est confirmé par une ponction-biopsie du foie qui montre un déficit total en fructose-di-phosphatase.

Franck est actuellement âgé de 3 ans ; il est sous régime sans fructose, contrôlé en protides. Il n'a refait aucun accès d'hypoglycémie. L'hépatomégalie a régressé, le développement psychomoteur est normal (QD = 105).

Obs. Nº 10 :

O... Xavier est le 5e enfant d'une fratrie de 5 ; il est né à terme, après une grossesse normale. Le cri a été immédiat. L'examen clinique est normal, le poids de naissance est de 3.600 grammes.

Les parents sont jeunes, bien portants, non consanguins ; il a 2 soeurs bien portantes. Deux frères sont décédés à 3 jours, l'un d'une hémorragie méningée, l'autre de détresse respiratoire avec hémoptysie et anurie. L'enfant est hospitalisé systématiquement, compte tenu du décès de ses deux frères.

L'examen clinique est normal jusqu'à la 24e heure où l'on constate des trémulations aux membres supérieurs, parfois aux membres inférieurs. A la 36e heure, on note une hypertonie considérable, une respiration irrégulière.

Le laboratoire montre une acidose grave (pH = 7,06), une cétonurie ++, une albuminurie ++, une réaction ++++ à la DPNH. L'ammoniémie est augmentée (9 γ/ml). La glycémie, la calcémie, la N.F.S. sont normales.

Le fonds d'oeil, la ponction lombaire sont normaux, La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires est normale.

Malgré un traitement symptomatique, l'évolution est mauvaise : hypotonie, anurie, pauses respiratoires qui aboutissent à un coma. L'enfant est alors dialysé et mis sous ventilation artificielle. Il décèle néanmoins à l'âge de trois jours.

Le diagnostic n'a pas été fait ; l'autopsie n'a pu être effectuée.

Obs. Nº 11

L... David est le premier enfant d'une fratrie de 1, La grossesse et l'accouchement ont été normaux ; le cri à été immédiat. Le poids de naissance est de 2.720 grammes.

Les parents sont bien portants, non consanguins.

A la 12e heure, on constate une polypnée avec cyanose et un cri plaintif qui motivent l'hospitalisation.

A la 24e heure, l' examen clinique révèle une dyspnée sine materia, une absence de succion, des réflexes archaïques faibles, des mouvements cloniques des extrémités.

Le laboratoire révèle une acidose métabolique (pH = 7,21; pCO2 = 50 ; BD =-6), une acétonurie, une réaction à la DNPH et une réaction de Brandt +, une ammoniémie normale, une lactacidémie à 390 mg/ml. La glycémie, la calcémie, la N.F.S. sont normales. La ponction lombaire montre une hypercytose et une hyper albuminorachie. La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires montre la présence d'homocystine et de cystathionine. Les autres acides aminés sont normaux sauf un pic de proline et d'hydroxyproline. L'électroencéphalogramme est normal.

Malgré un traitement symptomatique de l'acidose, David tombe dans un coma profond, sans mouvement spontané, sans réaction au pincement, sans réflexe cornéen, La nuque est ballante, le tronc plutôt raide, de même que les extenseurs. On constate également des mouvements anormaux : yeux ouverts, fixes, mouvements lents des globes oculaires, strabisme intermittent, assymétrie oculopalpébrale, couchers de soleil ; flexion - extensions avec conservation intermittente des attitudes au niveau des membres supérieurs.

L'évolution est mauvaise et l'enfant décède à l'âge de 4 jours, sans que l'on ait fait le diagnostic. L'autopsie est normale et écarte notamment le diagnostic de méningite qui avait été initialement suspecté.

Obs. Nº 12.

T... Karim est le 6e enfant d'une fratrie de six. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Le poids de naissance est de 3.450 g.

L'Apgar est de 10.

Les parents sont Algériens, cousins germains, bien portants. La mère a 38 ans. Deux frères sont décédés à la naissance, après des accouchements normaux. Ils avaient des poids excessifs 4,5 kg et 5 kg ; les trois autres enfants sont normaux et bien portants.

Quelques heures après la naissance, apparaissent une hypotonie et une cyanose légère. Le 2e jour, l'enfant est toujours hypotonique mais boit néanmoins quelques biberons. Le 3e jour, la succion est difficile ; le 4e jour, apparaît une crise convulsive qui motive l'hospitalisation.

L'examen clinique révèle un état neurologique déplorable : l'enfant est en coma vigil. Les réflexes archaïques sont faibles, obtenus après de nombreuses stimulations. Le cri est assez vigoureux ; il n'y a pas de détresse respiratoire, ni de signes méningés (la ponction lombaire est normale).

Le laboratoire ne montre jamais d'acidose ; il n'y a pas de cétonurie ; la réaction à la DNPH est négative. La lactacidémie est normale, l'ammoniémie subnormale. La glycémie, la calcémie, la N.F.S. sont normales.

La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires est normale. L'électroencéphalogramme montre des ondes lentes diffuses et un tracé de type comitial.

L'évolution est mauvaise : nombreuses crises convulsives qui sont rapidement arrêtées par le Valium I.V., et plusieurs collapsus qui sont contrôlés avec succès par du plasma I.V. L'état général s'aggrave avec des troubles végétatifs qui entraînent un dérèglement thermique, un rythme respiratoire irrégulier, un encombrement bronchique.

Le décès survient le lle jour dans un tableau de détresse respiratoire et collapsus (TA : 3).

L'autopsie n'a pu être effectuée ; le diagnostic n'a pas été fait.

Obs. Nº 13

O... Sergio est le 3e enfant d'une fratrie de 3. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Le poids de naissance est de 2.750 grammes ; l'Apgar est à 9/10.

Les parents sont Portugais, bien portants, non consanguins. Les doeux soeurs aînées sont décédées le 3e et le 5e jour sans diagnostic.

Dès le 2e jour de la vie, l'enfant prend mal le sein ; il est hypotonique et légèrement trémulant, ce qui motive l'hospitalisation.

L'examen clinique constate l'abolition du réflexe de Moro, mais une persistance du grasping, une succion diminuée, une hypotonie extrême, des convulsions subintrantes.

Le laboratoire montre l'absence d'acidose, de cétose. La glycémie, la calcémie, la N.F.S. sont normales ; de même que la lactacidémie, et l'ammoniémie. Il n'y a pas d'acidémie méthylmalonique. La chromatographie des acides aminés est normale.

Le fond d'oeil et la ponction lombaire sont normaux. L'électro-encéphalogramme montre des ondes lentes bilatérales synchrones, témoins d'une souffrance cérébrale importante.

L'évolution est mauvaise : le 24e jour, Sergio est transféré en réanimation où il subit une ventilation artificielle, à cause d'une détresse respiratoire majeure. Le coma est alors complet. On constate des mouvements anormaux et des mouvements cloniques des extrémités. L'enfant décède à l'âge de 30 jours.

Le diagnostic n'a pas été fait ; la vérification anatomique est normale.

Obs. Nº 14

R... Annick est le premier enfant d'une fratrie de 1 ; elle est née au terme de 35 semaines, après une grossesse et un accouchement normaux. Le poids de naissance est de 2.400 g. Apgar 8 à la naissance ; puis 5 minutes après désobstruction et O2, l'Apgar est à 10.

Les parents sont Portugais, jeunes, bien portants. Il y a 4 oncles et tantes maternels décédés peu après la naissance, un décès in utéro, un oncle encéphalopathe.

L'enfant se porte bien dans le centre de prématurés jusqu'à l'âge de 1 mois où elle se met à tousser, à mal dormir. Elle devient rapidement somnolente, geignarde et respire difficilement ; elle est alors hospitalisée. L'examen clinique révèle un nourrisson un peu gris, avec les yeux dans le vague, une fontanelle creuse. La température est de 36º ; les extrémités sont froides. Il existe un livédo des 4 membres, une dyspnée sine matéria. La ponction lombaire est normale.

Le laboratoire montre : une acidose grave (pH 6,88) qui sera extrêmement difficile à corriger ; il n'y a pas de cétose. La réaction à la DNPH est négative. L'acide lactique est normal dans le sang ; l'ammoniémie est normale, de même que la glycémie et la calcémie.

La chromatographie des acides aminés montre une augmentation de la lysine (multipliée par 2 à 3).

Peu à peu, l'état clinique s'améliore et l'enfant est rendue à sa famille à l'âge de 4 mois. Quelques heures après sa sortie de l'hôpital survient une rechute avec dyspnée, tirage, respiration ample, hypertonie avec membres supérieurs fléchis, poings serrés, membres inférieurs en extension, nuque raide. Des vomis-

sements avec abdomen balonné s'ajoutent à ce tableau très alarmant. Il existe une acidose métabolique grave (pH : 6,9 ; pCO2 : 20 ; BD : - 15).

On pratique alors une dialyse péritonéale qui améliore peu à peu l'état neurologique. L'électroencéphalogramme est très perturbé mais s'améliorera peu à peu. Une nouvelle chromatographie des acides aminés montre une augmentation de la lysine, de l'arginine en période de rechute. En période de rémission, une hyper α alalinémie (multipliée par 2).

L'enfant est régulièrement suivi en consultation ; elle va bien ; elle est sous régime contrôlé en protides, institué systématiquement dans l'hypothèse d'une amino-acidopathie.

Son développement psychomoteur est normal.

Il était prévu de faire des examens biologiques dans le but de mettre en évidence une hyperammoniémie mais l'enfant est repartie au Portugal.

Obs. nº 15 : ACIDEMIE METHYLMALONIQUE.

Fatima F... est la 2e enfant d'une fratrie de 2 ; les parents portugais sont jeunes, bien portants, non consanguins. Le premier enfant de la fratrie, un garçon, est décédé au 8e jour de la vie dans un tableau associant polypnée sine materia, coma, hypotonie, abolition des réflexes archaïques et acidose métabolique majeure apparue à la 36e heure de la vie.

La grossesse s'est déroulée normalement. Accouchement à terme. P.N. 3000 g. APGAR à 10. A la 8e heure de vie, avant toute alimentation, est notée une hypotonie axiale et périphérique et une petite cyanose. A 24 heures de vie, le tableau se complète par une détresse respiratoire associant polypnée, balancement thoracoabdominal, teint gris ; l'enfant est hospitalisé. On note alors l'existence d'une acidose métabolique (pH 7,18 ; B.E. : - 20 ; pCO2 : 24) se reproduisant malgré l'alcalinisation par le bicarbonate, et avec un décalage de 24 heures, l'apparition d'une cétose massive (acetest +++, DNPH ++). L'ammoniémie est un peu élevée (260 γ/ 100 ml), puis normale ; l'acide lactique sanguin est à 30 mg/100 ml, la chromatographie des acides aminés montre une hypoaminoacidémie généralisée à l'exception de l'alanine à la limite supérieure de la normale.

L'hypothèse d'une maladie héréditaire du métabolisme, soulevée en raison des antécédents familiaux et de l'acidose majeure, conduit au transfert de l'enfant en réanimation pour dialyse péritonéale à l'âge de 4 jours. A l'arrivée, l'enfant est consciente, présente des signes de fatigue respiratoire avec polypnée, tirage, creusement inspiratoire, irrégularités du rythme. Le coeur est un peu augmenté de volume à la radio. Il n'y a pas de gros foie. Neurologiquement, il existe une hypotonie généralisée, une diminution des réflexes archaïques, une excitabilité importante avec sursauts aux stimulations. A deux reprises,

sont notés lors d'un examen prolongé quelques mouvements lents de flexion-extension des membres inférieurs. L'ensemble ne donne pas néanmoins une impression de très grande gravité. L'acidose est partiellement corrigée mais persiste (pH 7,38 ; pCO2 22 ; BE - 9,5). Il existe une cétonurie massive (Acetest +++ ; DNPH ++).

Le diagnostic est établi sur la constatation d'une aciduria méthylmalonique importante (1,70 g/24 heure ; N < 10 mg) et l'identification de cétones neutres à longue chaîne (butanone, hexanone). La dialyse péritonéale est entreprise immédiatement et sera poursuivie 34 heures. A son décours, on note une très nette amélioration clinique et biologique : conscience normale, réapparition complète de l'acidose et de la cétose sanssupplémentation en bicarbonate. Un traitement associant vitamine B 12 (1 mg IM/24 h) et régime spécifique contrôlé en acides aminés précurseurs de l'acide méthylmalonique (méthionine, thréonine, valine et isoleucine) est entrepris dès la fin de la dialyse.

A l'âge de un mois, l'examen neurologique est en voie de normalisation ; l'acidocétose ne s'est pas reproduite. Actuellement, à l'âge de 5 mois, toujours sous régime spécifique (la vitamine B 12 a été arrêtée en raison du caractère vitaminorésistant du trouble biochimique), l'enfant a une croissance staturopondérale tout à fait satisfaisante. Son développement psychomoteur est pratiquement normal (QD = 80 mais quotient de progression 100). Le dosage enzymatique de la méthylmalonyl CoA isomerase leucocytaire montre l'absence complète d'activité et l'inefficacité de la vitamine B 12.

Obs. Nº 16 : LEUCINOSE.

Sandrine H... est la 4e enfant d'une fratrie de 4. Les parents sont jeunes, bien portants, non consanguins. Le 1er enfant de la fratrie, un garçon, est décédé à l'âge de 13 jours dans un tableau de coma avec signes neurologiques ayant débuté vers le 3-4e jour de la vie. Aucun examen complémentaire n'avait alors été effectué. Les deux autres enfants, une fille et un garçon, respectivement âgés de 12 ans et 7 ans, sont bien portants. La grossesse et l'accouchement se déroulent normalement et Sandrine naît à terme pesant 4,250 kg. Le cri est immédiat ; l'APGAR à 10. L'enfant est alimenté dès la 24e heure par du lait Alma, et tout se déroule normalement jusqu'au 4e jour.

A l'âge de 4 jours, la mère note l'apparition d'une somnolence progressive, de difficultés respiratoires, de mouvements de pédalage des membres inférieurs. Par ailleurs, l'enfant refuse de boire. Au 8e jour, l'enfant est hospitalisé. Il existe un état léthargique profond, avec hypotonie généralisée sur laquelle se greffent des accès hypertoniques du tronc (opistohotonos) et des membres (surélévation lente d'un ou plusieurs membres durant quelques secondes), et des mouvements anormaux de flexion extension lente des bras et des jambes. Les réflexes archaïques sont absents ; la recherche de la succion déclenche une contracture tonique des masseters. La respiration est par contre régulière et normale. On note alors l'odeur caractéristique des urines (odeur forte de curry). L'Acétest est négatif. Par contre, la réaction à la DNPH est massivement positive ; l'équilibre acide-base est peu perturbé : acidose métabolique modérée (pH 7,34 ; pCO_2 : 42 ; BE -4). La glycémie et le ionogramme sont normaux.

Le diagnostic de leucinose aiguë néonatale est porté cliniquement et confirmé par le dosages des acides aminés ramifiés

plasmatiques (Leucine 29 mg/100 ml ; Valine 7,1 mg/100 ml ; Isoleucine 3,4 mg/100 ml ; présence d'un pic d'Alloisoleucine). Une dialyse péritonéale est instituée au 10e jour de la vie et poursuivie 24 heures. Elle entraîne une chute modérée de la leucine plasmatique de 29 mg/100 ml à 20 mg/100 ml.

Le régime spécifique pauvre en acides aminés ramifiés est entrepris dès le lendemain de la dialyse. La reprise pondérale s'amorce 8 jours plus tard coïncidant avec le retour à la normale de la leucinémie. A l'âge de un mois, l'examen neurologique est en voie de normalisation (QD 85). Il persiste néanmoins des vomissements fréquents qui ne sont pas expliqués. A l'âge de un mois et demi, l'enfant contracte une septicémie à Klebsielle multirésistance au cours de laquelle réapparaissent les anomalies neurologiques et biologiques. Elle décède à l'âge de trois mois.

Obs. Nº 17 : HYPERAMMONIEMIE PAR DEFICIT EN ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE.

Vincent V... est le troisième enfant d'une fratrie de 3. Les parents sont jeunes, bien portants, non consanguins. Le 1er enfant de la fratrie, un garçon, est décédé à l'âge de 5 mois dans un tableau clinique associant vomissements, dégradation mentale, hypotonie, absence de réflexes archaïques, état de mal convulsif ayant débuté au 3e jour de la vie. Le 2e enfant, une fille, actuellement âgée de 4 ans est bien portante.

La 3e grossesse se déroule normalement ; l'enfant naît par césarienne pour bassin rétréci. Le cri est immédiat. l'APGAR à 10. Au 2 e jour de la vie, l'examen neurologique de l'enfant est tout à fait normal. L'alimentation au lait industriel demi écrémé est entreprise à la 24e heure. Au 6e jour, apparaissent des vomissements, diarrhée, polypnée à 90 mouvements par minute, hypotonie, torpeur puis coma qui motivent le transfert en réanimation.

On élimine une cause infectieuse (PL et prélèvements bactériologiques normaux). Il existe une alcalose gazeuse (pH : 7,52 pCO2 : 24 ; BD = 0). L'acide lactique sanguin est à 160 mg/litre La recherche des corps cétoniques est négative (ACtest - ; DNPH -) Glycémie, calcémie, ionogramme sont normaux. La bilirubinémie est à 86 mg/litre ; le bilan hépatique et la crase sanguine sont normaux. C'est le dosage systématique de l'ammoniémie qui va donner l'orientation diagnostique : existence d'une hyperammoniémie majeure (1200 γ /100 ml ; N $<$ 100 γ/ 100 ml) vérifiée à plusieurs reprises. La recherche d'acide orotique dans les urines est négative. La chromatographie des acides aminés montre une hyperlysinémie (+ 120 %) et une hyperglutaminémie (+ 50 %) modérées comme il est fréquent de le constater dans les hyperammoniémies congénitales. Il n'y a pas de pic de citrulline ni d'acide argininosuccinique. L'enfant est alors transféré à l'âge

de 15 jours de Tours à Paris pour explorations biologiques après avoir été mis sous régime totalement dépourvu de protides.

L'état neurologique est très inquiétant à l'arrivée : état de torpeur important avec phases de coma ; regard fixe, dans le vague, quelques mouvements occulaires de balayages latéraux ; mobilité spontanée anormale faite d'accès d'extension du tronc avec surélévation d'un ou plusieurs membres durant quelques secondes entre lesquels l'enfant retombe dans une torpeur complète avec grande hypotonie. Les réflexes archaïques sont à peine ébauchés. Il n'est pas noté de crises convulsives, mais l'EEG, montre des anomalies diffuses à types d'ondes lentes.

L'ammoniémie recontrôlée est subnormale (200 ϒ / 100 ml) on institue cependant une dialyse péritonéale de 24 heures. Au décours de la dialyse, l'amélioration clinique est spectaculaire: restauration d'un état de conscience quasinormal, disparition des accès hypertoniques, avec cependant persistance d'une hypotonie axiale majeure.

Un régime apportant 0,5/kg puis 1 g/kg et enfin 1,5 g/kg de protides par 24 heures est institué avec succès. L'état neurologique se normalise peu à peu, la croissance staturopondérale est satisfaisante. Les ammoniémies demeurent dans des limites subnormales. Une épreuve de charge en glycine enrichie à l'azote lourd confirme l'existence d'un trouble de la détoxication ammoniacale. Enfin, une biopsie hépatique chirurgicale est effectuée qui localise le déficit enzymatique au niveau de l'ornithine transcarbamylase dont l'activité est très faible (10 % de la normale) avec une anomalie de la Km pour l'ornithine.

Actuellement, l'enfant âgé de 5 mois a un examen neurologique subnormal. Son QD est à 80 mais en voie de normalisation. Le régime apporte 1,8 g/kg de protides réparti en 6 repas. La croissance staturo-pondérale est normale.

ANALYSE SEMEIOLOGIQUE DES OBSERVATIONS

A. Commémoratif
   1) Les antécédents familiaux
   2) La Fratrie
   3) Le sexe
   4) La grossesse, l'accouchement
      Le poids de naissance - l'Apgar
   5) L'intervalle libre

B. Séméiologie clinique
   1) Les signes révélateurs
   2) Les signes neurologiques
      a) les troubles de la conscience
      b) Le tonus
      c) Les mouvements anormaux
      d) Les convulsions
      e) La succion
      f) Les réflexes archaïques
      g) Le fond d'oeil - Le liquide céphalo-rachidien
      h) L'électroencéphalogramme
      i) Conclusion
   3) Les signes respiratoires - Les signes digestifs
   4) L'examen clinique viscéral
   5) Le mode évolutif
   6) L'autopsie

C. L'analyse séméiologique biologique
   1) L'acidose

2) La cétose
3) L'acide lactique
4) L'ammoniémie
5) La glycémie
6) Divers : calcémie, Numération - Formule sanguine, urémie
7) La chromatographie des acides aminés

D. Récapitulation.

A. COMMEMORATIFS

Nous allons analyser les données de l'interrogatoire de la famille. Cet interrogatoire doit être minutieux, complet, car son intérêt est capital.

1) Antécédents familiaux.

Les parents sont tous jeunes et bien portants.

Nous n'avons retrouvé qu'une seule fois une consanguinité : les parents du nº 12 sont cousins germains.

Dans les familles paternelles et maternelles, 13 fois sur 17, nous n'avons trouvé aucun antécédent pathologique.

- Dans la famille nº 1 (Leucinose), un oncle paternel est décédé à la naissance sans diagnostic, un oncle maternel est décédé de la rougeole (?) à 21 jours, une tante maternelle est décédée peu après l'accouchement, un oncle est décédé en bas âge d'une cardiopathie dans un tableau convulsif, deux oncles et tantes sont décédés en bas âge de méningite. Ces diverses anomalies sont fortuites et n'ont pas de rapport avec la maladie dont la transmission est récessive autosomique.

- Dans la famille nº 6 (hyperammoniémie congénitale par déficit en ornithine carbamyl transférase), trois oncles maternels sont décédés dans un tableau neurologique, peu après la naissance. Dans cette famille comme dans la fratrie, ce sont les enfants de sexe masculin qui sont atteints. La tare serait

liée au chromosome X.

- Dans la famille Nº 14 (diagnostic inconnu), il y a quatre oncles et tantes maternels décédés peu après la naissance sans diagnostic, un enfant décédé in utéro, un oncle encéphalopathe.

2) Fratrie.

L'étude de la fratrie apporte constamment la notion de décès néonataux antérieurs :

Nº 1 (Leucinose) une soeur décédée à l'âge de 6 jours dans un tableau neurologique convulsif à la suite d'une fausse route.

Nº 4 (acidémie méthylmalonique) une soeur décédée à l'âge de 6 jours dans un tableau neurologique grave avec hypotonie et convulsions, subcoma, polypnée, vomissements après un intervalle de 3 jours.

Nº 6 (hyperammoniémie congénitale par déficit en ornithine carbamyl transférase) un frère décédé à l'âge de 8 jours après un intervalle libre de 5 jours dans un tableau de vomissements et d'hypotonie. La ponction lombaire et l'autopsie étaient normales. Un autre frère décédé à l'âge de 4 jours après un intervalle libre de 3 jours. La ponction lombaire et l'autopsie étaient normales.

Nº 7 (acidose lactique congénitale) une soeur décédée à l'âge de 8 jours dans un tableau d'hypotonie et d'acidose.

Nº 9 (déficit en fructose-di-phosphatase) une soeur décédée à l'âge de 4 jours après un intervalle libre de 2 jours.

Elle présentait une hypotonie, une hypothermie, des signes respiratoires, des réflexes archaïques abolis, un gros foie.

Une autre soeur décédée à l'âge de 6 jours dans le même tableau accompagné de sclérème et d'une acidose métabolique majeure.

Nº 10 (diagnostic inconnu). Deux frères décédés à l'âge de 3 jours : l'un d'une hémorragie méningée, l'autre dans un tableau de détresse respiratoire, d'hémoptysie, d'anurie.

Nº 12 (diagnostic inconnu). Deux frères décédés peu après la naissance avec un poids excessif (4,5 kg, et 5 kg).

Nº 13 (diagnostic inconnu). Deux soeurs décédées à 3 jours et à 5 jours sans diagnostic.

Nº 15 (Hyperammoniémie par déficit en ornithine carbamyl transférase). Un frère décédé à l'âge de 5 mois dans un tableau neurologique grave ayant débuté au 5e jour de la vie.

Nº 16 (leucinose). Un frère décédé à l'âge de 13 jours dans un tableau d'hypotonie, coma, mouvements anormaux, apparu au 4e jour.

Nº 17 (acidémie méthylmalonique). Un frère décédé à l'âge de 8 jours : coma, acidose métabolique, hypotonie apparus à la 36e heure.

Tous les autres enfants sont des premiers nés. Le numéro 11 (diagnostic inconnu) a un frère puisné normal.

3) Sexe.

Sur 17 observations, il y a 10 garçons malades et 7 filles malades. Si l'on y ajoute les décès dans la fratrie, on trouve 19 garçons et 14 filles atteints ou probablement atteints. Les déficits en ornithine carbamyl transférase concernent exclusivement les garçons.

4) Grossesse - Accouchement - Poids de naissance - Apgar.

La grossesse s'est toujours déroulée normalement, sauf pour le nº 1 (leucinose) où la mère a eu une prise de poids de 18 kg, la tension se maintenant à 11-8. Le terme a été dépassé de 11 jours avec un liquide amniotique très sale.

Par contre, les accouchements ont tous été normaux, qu'il s'agisse d'accouchements naturels ou de césariennes : 4 enfants sont nés par césarienne :
- à 8 mois 1 semaine, systématique (nº 6 ammoniémie congénitale)
- à 8 mois, systématique (Nº 9 déficit en fructose-di-phosphatase)
- à terme, bassin étroit (Nº 3 leucinose)
- à terme, bassin étroit (Nº 6 hyperammoniémie congénitale).

L'aspect à la naissance est toujours bon. Les Apgars se situent entre 8 et 10.

Le poids de naissance se situe entre 2,4 kg et 3,7 kg ce qui place à une déviation standard au-dessus et deux déviations standards au-dessous du poids moyen des nouveaux nés, les deux poids extrêmes.

5) L'intervalle libre.

Un intervalle libre séparant la naissance du moment où l'on observe le ler signe anormal est constant ; sa durée minima

est de quelques heures (№ 12)sa durée maxima de 1 mois (№ 14). Il n'existe pas de rapport constant entre la durée de cet intervalle libre et l'alimentation.

Les malades nº 7 (acidose lactique), nº 8 (glycogénose type I), № 9 (déficit en fructose-di-phosphatase) ont respectivement un intervalle libre de 18 heures, 36 heures et 24 heures. Les troubles apparaissent rapidement car ils sont en rapport avec l'hypoglycémie et par conséquent avec le jeûne. Dans les maladies du métabolisme glucidique, plus le jeûne complet est long; plus les troubles apparaissent vite.

Dans les cas 1, 2, 3, 16 (leucinoses), l'apport protéique alimentaire joue visiblement un rôle déclenchant. Les cas 1, 2 et 3 alimentés au sein (donc avec apport protéique restreint) ont des intervalles libres relativement longs : respectivement 5, 4 et 8 jours. L'enfant nº 16 a un intervalle libre de 4 jours alors qu'il est alimenté au lait ALMA. Cependant, l'importance de l'apport protéique n'est pas toujours en cause puisque dans de nombreuses observations et notamment dans les cas d'acidémie méthylmaloniques, les premiers troubles apparaissent dans un délai de 24 à 36 heures. alors que l'apport protéique est encore négligeable. Il est probable que le catabolisme endogène physiologique des premiers jours et le "choc" même de la naissance est suffisant pour déclencher les troubles. De la même façon, un jeûne protéique prolongé peut également être déclenchant.

B. SEMEIOLOGIE CLINIQUE

1) Signes révélateurs.

Ils sont relativement monomorphes et se répartissent en trois groupes :
- les signes respiratoires (polypnée)
- les signes neurologiques (troubles du tonus)
- les signes digestifs (refus de boire).

Ces signes révélateurs sont rapidement suivis d'autres signes qui complètent cette triade.

1. Chez 10 malades les premiers signes sont respiratoires : dans 8 cas polypnée avec ou sans cyanose (nº 3, 7, 9, 10, 11, 14, 15 et 17), dans un cas des apnées d'emblée (nº 1, 2, 3, leucinose).

Ces troubles respiratoires peuvent être isolés (nº 3 leucinose, nº 7 acidose lactique, nº 11 diagnostic inconnu), ou être associés d'emblée à des trémulations, à une hypothermie, à des troubles du tonus.

2. Nous avons retrouvé des troubles neurologiques d'emblée chez 6 malades : des troubles du tonus
- hypertonie nº 1, nº 2 (leucinoses)
- hypotonie nº 4 (acidémie méthylmalonique)
  nº 6 (ammoniémie congénitale)
  nº 9 (déficit en fructose diphosphatase)
  nº 12 et nº 13 (diagnostics inconnus)

Nous n'avons retrouvé qu'une seule fois des convulsions comme signes révélateurs de ces maladies (nº 8 glycogénose type I), convulsions dues à l'hypoglycémie.

3. Les troubles digestifs révélateurs sont de deux ordres :

- Refus de boire : nº 1 (leucinose)
  nº 5 (Acidémie méthylmalonique)
  nº 13, nº 14 (Diagnostics inconnus)

- Vomissements : nº 6 (Ammoniémie congénitale).

Ces signes se compléteront et s'aggraveront dans tous les cas.

Les tableaux 2 et 3 résument les commémoratifs.

N°	1	2	3	4	5
Diagnostic	Leucinose	Leucinose	Leucinose	A.Méthyl-malonique	A. Méthyl-malonique
Sexe	F	M	F	M	F
N° dans la fratrie	3e	1er	1er	2e	1ère
Décès ou détresse néonatale dans la fratrie	F DCD 12e j.	Enfant unique	Enfant unique	F DCD 6e j.	Enfant unique
Grossesse	Prise de poids : 18 kg	N	N	N	N
Apgar	10	9	10	8	10
Accouchement	N	N	Césarienne	N	N
Poids de naissance	2.950	3.200	2.900	3.100	2.580
Intervalle libre	5 j.	4 j.	8 j.	5 j.	2 j.
Signes révélateurs	Hypertonie refus de boire	Hypertonie	Polypnée apnées	Hypotonie Hypothermie	Hypotonie Hypothermie Paleur

TABLEAU N° 2

6	7	8	9	15	16	17
Déficit en ornithine carbamyl transferase	Acidose lactique congénitale	Glycogénose type I	Déficit en fructose-diphosphatase	Acidémie méthyl-malonique	Leucinose	Déficit en ornithine carbamyl-transferase
I.	F	H	M	F	F	M
5e	2e	1er	3e	2e	4e	3e
M DCD 8e j. M DCD 4e j. M DCD (Hydramnios)	F DCD 8e j.	Enfant unique	F DCD 4e j. F DCD 6e j. M puiné normal	M DCD 8e j.	M DCD 13e j.	M DCD 5 mois
N 10	N 10	N 10	N 10	N 10	N 10	N 10
Césarienne	N	N	Césarienne	N	N	N
3.700	2.500	3.250	3.200	3.000	4.250	3.200
2 j.	18 h.	36 h.	24 h.	8 h.	4 j.	6 j.
Vomissements Hypotonie	Polypnée cyanose	Convulsions cyanose	Polypnée Hypotonie Hypothermie	Polypnée Hypotonie	Léthargie Refus de boire MTS anormaux	Polypnée Hypotonie, vomissement

COMMEMORATIFS

n°	10	11	12	13	14
Diagnostic	Inconnu	UInconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu
Sexe	M	M	M	M	F
N° dans la fratrie	5e	1er	6e	3e	1ère
Décès ou détresse néonatale dans la fratrie	2 M DCD 3 j		2 enfants DCD à la naissance	F DCD 3 j. F DCD 5 j.	Enfant unique
Grossesse Apgar	N 10	N 10	N 10	N 9	N 8
Accouchement	N	N	N	N	N
Poids de naissance	3.600	2.730	3.450	2.750	2.400
Intervalle libre	24 h.	12 h.	Quelques heures	2 j.	1 mois
Signes révélateurs	Polypnée trémulations	Polypnée cyanose	Hypotonie cyanose	Hypotonie trémulations refus de boire	Refus de Boire Léthargie Polypnée

TABLEAU N° 3 COMMEMORATIFS

2) Les signes neurologiques.

a) Les troubles de la conscience.

Dans tous les cas on trouve à un degré plus ou moins marqué des altérations de la conscience allant de la simple léthargie :

- nº 5 (acidémie méthyl malonique)
- nº 8 (Glycogénose type I)
- nº 9 (déficit en fructose di-phosphatase)

au coma léger :

- nº 1, 2, 3, 16 (leucinose)
- nº 4, 15 (acidémie méthyl malonique)
- nº 7 (acidose lactique congénitale)
- nº 17 (hyperammoniémie congénitale)

au coma profond :

- nº 6 (ammoniémie congénitale)

nº 10, 11, 12, 13, 14 (diagnostics inconnus)

Dans les cas 8 et 9 la perte de conscience n'est qu'une simple léthargie post critique. Par contre dans les maladies du métabolisme protidolipique les troubles de la conscience sont la toile de fond d'un tableau neurologique très grave. Ils vont perturber la séméiologie de ces maladies car les complications respiratoires du coma vont entraîner apnées et encombrement bronchique.

b) Le tonus.

Le tonus n'est jamais normal.

Les troubles du tonus sont souvent révélateur de ces maladies. Quand ils ne le sont pas ils apparaissent rapidement et

sont vite au premier plan. C'est une hypotonie avec accès hypertoniques que l'on constate le plus fréquemment. Ces accès ont une fréquence et une intensité variables. L'association tronc raide - hypotonie des membres, on tronc raide - nuque ballante se rencontre souvent. Dans certains cas le tonus paraît normal et même trop beau relativement aux troubles de la conscience présentés par l'enfant. Le contraste entre ce tonus paradoxalement conservé et les troubles de la conscience doit attirer l'attention.

Tous les enfants sauf le nº 14 (diagnostic inconnu) ont présenté une hypotonie. Le contraste entre une hypotonie généralisée et un segment hypertonique se retrouve 13 fois sur 17 en particulier dans les leucinoses(nº 1, 2, 3, 16), l'acidémie méthylmalonique (nº 4 et 5, 15), le déficit en ornithine carbamyl transferase (nº 6 et 17). Dans l'observation nº 2 (leucinose) l'hypertonie est particulièrement intense avec une contracture des masséters ayant fait évoquer un tétanos. Il n'y a pas d'accès d'hypertonie dans 4 cas, en particulier les nº 7 (acidose lactique), nº 8 (Glycogénose type I), nº 9 (déficit en fructose diphosphatase).

c) Les mouvements anormaux.

Ils sont tout à fait évocateurs de ces maladies. Ils sont soit spontanés, et il est nécessaire d'examiner souvent et longtemps les malades pour les constater, soit provoqués par une stimulation, un pincement ou une manipulation. Ils sont intermittents ou variables dans le temps : fréquents à certain moment, à d'autres moments plus rares. Ils sont polymorphes : certains à type d'enroulement ressemblent aux mouvements observés dans les cas de rigidité de décébration ou dans les crises toniques postérieures ; d'autres sont des mouvements de flexion-extension des membres. Il est possible que certains de ces mouvements cor-

respondent à des manifestations convulsives. Néanmoins, nous n'avons jamais pu effectuer d'E.E.G. au moment de ces accès. Les mouvements anormaux suivants ont été observés chez nos malades :

Nº 1 - mouvements lents d'extension des membres un peu catatoniques. Yeux dans le vide, quelques mouvements lents de balayage latéraux. Quelques petits mouvements de machonnement et de succion alors que le réflexe de succion est absent.

nº 2 - Quelques mouvements lents à tendance catatonique des membres. Mouvements de pédalage des membres inférieurs.

nº 3 - Mouvements d'élévation des membres supérieurs et mouvements de pédalage des membres inférieurs.

nº 4 - Mouvements lents d'extension des membres supérieurs et inférieurs.

nº 5 - Accès d'hypertonie des membres supérieurs et inférieurs qui s'étendent lentement, puis sont agités de secousses lentes de faible amplitude, comme des trémulations au ralenti puis se reposent très lentement sur le plan du lit.

nº 7 - Décharges myocloniques aux membres supérieurs ; mouvements de machonnement.

nº 11- Yeux ouverts fixes, mouvements lents des globes oculaires strabisme intermittent, asynergie occulopalpébrale, couchers de soleil. Mouvements anormaux des membres supérieurs : lentes flexions et extensions avec conservation intermittente des attitudes.

nº 12- Quelques mouvements anormaux discrètement hypertoniques.

nº 13 - Membres inférieurs en extension se raidissant par intermittence ; membres supérieurs, mouvements à type de rotation interne avec pronation-supination des mains, rappelant les mouvements rencontrés dans les rigidités de décérébration.

nº 14 - Ebauche de torsion aux membres supérieurs.

Les mouvements anormaux sont particulièrement nets dans les leucinoses (nº 1, 2, 3). Par contre ils manquent complètement dans la glycogénose type I (nº 8) et le déficit en fructose diphosphatase (nº 9).

nº 15 - Quelques mouvements lents de flexion-extension des membres inférieurs.

nº 16 - Mouvements anormaux de flexion-extension lente des bras et jambes.

nº 17 - Regard fixe, dans le vague ; quelques mouvements oculaires de balayage latéraux.

d) Les Convulsions.

Dans aucune de nos observations le malade n'est apparu comme posant le problème diagnostic d'une convulsion. Les convulsions n'ont été le signe révélateur que dans un cas (nº 8 -Glycogènose type I) et étaient dues à l'hypoglycémie. Ces convulsions sont banales : soit des trémulations, soit des secousses toniques, cloniques, localisées ou diffuses. Comme elles font partie d'un tableau neurologique grave où prédominent d'autres signes, il est probable qu'on les méconnait si on ne pratique pas d'électro-encéphalogramme. Quand on les constate elles ne sont qu'un élément supplémentaire. Lorsqu'elle s'arrêtent

les autres troubles neurologiques persistent indépendamment d'elles.

5 malades ont présenté des crises convulsives généralisées :
nº 6 (ammoniémie congénitale)
nº 7 (Acidose lactique congénitale)
nº 8 (Glycogénose type I)
nº 9 (Déficit en fructose diphosphatase)
nº 12, 13 (diagnostics inconnus)

Les autres n'ont présenté que des trémulations :
nº 1, 2, 3 (Leucinoses)
nº 4, 5 (Acidémie méthylmalonique)
nº 10, 11 (Diagnostics inconnus)

Dans les cas des malades 8 et 9, les convulsions ne s'inscrivent pas dans un tableau neurologique très grave et disparaissent avec la correction de l'hypoglycémie. Par contre, chez les malades 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, elles font partie d'un tableau clinique gravissime, dont elles ne constituent qu'un des éléments.

e) L'absence de succion. Le refus de boire.

Ils sont parfois révélateurs de ces maladies. 10 enfants sur 17 ont une absence de succion. Chez les 7 autres, la succion est moins dégradée mais n'est quand même pas normale. L'absence de succion et le refus de boire sont les témoins de l'atteinte cérébrale sévère.

La réapparition de la succion ira de concert avec une amélioration de l'état général et neurologique.

f) Les réflexes archaïques et ostéotendineux.

La disparition complète des réflexes archaïques est habituelle. Elle est notée dans presque toutes les observations.

Dans 12 cas sur 14 l'abolition des réflexes archaïques est totale (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) en particulier le réflexe de Moro qui disparaît le premier, suivi du réflexe d'aggrippement. Dans les cas 8 (glycogénose type I) et 9 (déficit en fructose-diphosphatase) les réflexes archaïques sont diminués. Le traitement symptomatique de l'acidose et de l'hypoglycémie les fait réapparaître rapidement.

Il n'existe pas de déficit musculaire, pas de paralysie.

Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, sauf dans certaines observations où ils sont vifs (1, 2, 3, leucinoses), avec signe de Babinski bilatéral et signe de Rossolimo.

g) Fond d'oeil. Liquide céphalo-rachidien.

Le fond d'oeil est toujours normal, Dans le cas du malade nº 2 (leucinose) une hémorragie temporale supérieure de l'oeil gauche a été signalée.

Le liquide céphalo-rachidien a toujours été vérifié dans le but d'éliminer une méningite ou une hémorragie méningée. Le liquide s'est toujours avéré normal sauf dans les cas :

Nº 11 (diagnostic inconnu) où l'on trouve une albuminorachie à 2 g, 36, 35 éléments / mm3 dont 85 % de polynucléaires neutrophiles et la glycorachie à 0,20 g par litre. Le liquide est aseptique.

Nº 8 (glycogénose type I) liquide xanthochromique.

N°	1	2	3	4	5	6
Diagnostic	Leucinose	Leucinose	Leucinose	Acidémie méthyl malonique		Déficit en ornithine carbamyl transférase
Troubles de la conscience	++	++	++	++	+	+++
Convulsions	+	+	+	+	+	++
Mouvements anormaux	+	+	+	+	+	0
Hypotonie	+++	++	++	+++	+++	++
Accès d'hypertonie	++	+++	+	++	+	++
Absence de succion	+	+	±	+	±	+
Abolition des réflexes archaïques	+	+	+	+	+	+
Fond d'oeil	N	Hémorragie	N	N	N	N
Liquide céphalo rachidien	traumatique	N	N	N	N	N

TABLEAU N° 4 SIGNES

7	8	9	15	16	17
Acidose lactique congénitale	Glycogénose type I	Déficit en fructose diphosphatase	Acidémie méthyl malonique	Leucinose	Déficit en ornithine carbamyl transferase
++	+	+	+	+++	++
++	++	0	0	+	0
+	0	0	+	+++	++
+++	++	++	++	++	+++
+	0	0	+	+++	++
±	±	±	?+	+	+
+	±	±	+	+	+
N	N	N	N	N	N
N	xantho-chromique	N	N	N	N

NEUROLOGIQUES

N°	10	11	12	13	14
Diagnostic	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu
Troubles de la conscience	+++	+++	+++	+++	+++
Convulsions	+	+	++	++	+
Mouvements anormaux	0	+	+	+	+
Hypotonie	+++	+	+++	+++	0
Accès d'hypertonie	+++	++	0	++	++
Absence de succion	+	+	+	+	+
Abolition des réflexes archaïques	+	+	+	+	+
Fond d'oeil	N	N	N	N	N
Liquide céphalo rachidien	N	Albumine 2,36 Eléments 35	N	N	N

TABLEAU N° 5 : SIGNES NEUROLOGIQUES

h) Electro-encéphalogramme :

Nous avons 14 tracés électro-encéphalographiques sur 17 malades. Les perturbations sont très diverses et non spécifiques. 9 malades présentent des anomalies paroxystiques témoins des convulsions, même infracliniques. Elles sont localisées (nº 2, 4) ou généralisées (1, 3, 6, 7, 8, 11, 14), témoins d'une souffrance cérébrale grave. Il faut faire exception du malade nº 8 (glycogénose type I) dont les convulsions sont dues à l'hypoglycémie. Le malade nº 9 (déficit en fructose diphosphatase) a un E.E.G. pratiquement normal. Le malade nº 13 (diagnostic inconnu) présente des ondes lentes, bilatérales, synchromes témoins d'une souffrance cérébrale importante.

i) Conclusion des signes neurologiques.

On constate deux types de tableaux neurologiques qui correspondent aux deux groupes de maladies du métabolisme qui nous intéressent :

- Dans les maladies du métabolisme protidolipidique (nº 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17), il existe un tableau neurologique grave associant des troubles de la conscience profonds, persistants, allant jusqu'au coma profond ; des signes oculaires ; une hypotonie avec nuque ballante contrastant avec un tronc raide ; des mouvements anormaux ; des crises convulsives fréquentes, surtout électriques, qui ne sont ni révélatrices, ni prépondérantes mais noyées au milieu des autres signes. La correction de l'acidose n'améliore pas ce tableau clinique.

- Dans les maladies du métabolisme glucidique, le tableau neurologique est nettement moins grave : il n'y a pas d'hypertonie, pas de signes oculaires, pas de mouvements anormaux. Les crises convulsives sont liées à l'hypoglycémie et à l'acidose et disparaissent avec leur correction. Les troubles de la cons-

cience se réduisent à une léthargie post-critique (8, 9).

Les tableaux 4 et 5 résument les signes neurologiques.

3) Signes respiratoires, signes digestifs.

a) Signes respiratoires.

La polypnée est un signe quasi constant et révélateur. Il s'agit d'une dyspnée sine materia, sans signe de lutte, sans signe d'auscultation, avec une radio thoracique normale, qui évoque immédiatement l'acidose.

L'examen cardiaque est normal ; la circulation périphérique également. 16 malades sur 17 ont présenté une polypnée soit d'emblée, soit complètant un tableau clinique déjà chargé. Dans 10 observations (1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13) apnées et irrégularités de rythme, isolées ou alternées avec une polypnée, ont été constatées. Ces pauses respiratoires témoignent de l'atteinte cérébrale. Dans les cas 8 et 9 (maladies du métabolisme glucidique) on n'a jamais constaté de troubles du rythme respiratoire, mais une polypnée qui disparaît quand on traite l'acidose.

b) Les signes digestifs.

Ils ne font partie qu'une fois des signes révélateurs. Ce sont des vomissements banaux, de type alimentaire. On les retrouve dans 6 observations au cours de l'évolution (2, 4, 6, 8, 9, 14). Parfois incoercibles ils constituent un véritable problème pour la réalimentation, en particulier dans les leucinoses.

Les tableaux 6 et 7 résument les signes digestifs et respiratoires.

N°	1	2	3	4	5
Diagnostic	Leucinose	Leucinose	Leucinose	Acidémie méthyl malonique	
Polypnée	+	+	+	+	+
Apnées Troubles du rythme	+	+	+	+	+
Vomissements	0	+	0	+	0

TABLEAU N° 6 : SIGNES DIGESTIFS ET

6	7	8	9	15	16	17
Déficit en ornithine ornithine carbamyl transféra-se	Acidose lactique congéni-tale	Glycogé-nose type I	Déficit en fruc-tose diphos-phatase	Acidémie méthyl maloni-que	leucinose	Déficit en ornithine carbamyl transfera-se
0	+	+	+	+	0	+
+	0	0	0	+	+	+
+	0	+	+	±	+	0

RESPIRATOIRES

N°	10	11	12	13	14
Diagnostic	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu
Polypnée	+	+	+	+	+
Apnées irrégularités respiratoires	+	+	+	+	0
Vomissements	0	0	0	0	+

TABLEAU N° 7 : SIGNES RESPIRATOIRES ET DIGESTIFS

4) Examen clinique viscéral.

Il faut retenir sa négativité qui permet d'écarter des étiologies acquises. Dans les cas 8 et 9 une hépatomégalie, précoce (nº 8, glycogénose type I) ou plus tardive (nº 9, déficit en fructose-diphosphatase) est un élément capital du diagnostic.

La recherche d'une odeur particulière de la peau, de l'haleine, des urines est un temps important de l'examen clinique. Elle est tout à fait caractéristique dans les leucinoses (1, 2, 3) : c'est une odeur de sirop d'érable, de caramel brûlé ou de bouillon Kub ; souvent peu nette à l'émission on la perçoit mieux sur des urines vieillies ou sur un papier filtre séché.

Des troubles de la crase sanguine transitoires ont été constatés chez les malades nº 6 (ammoniémie congénitale) et nº 12 (diagnostic inconnu), de même une hypoplaquettose fugace chez les malades nº 3 (leucinose) et nº 5 (acidémie méthyl malonique).

Une anémie importante, transitoire du nº 14 (diagnostic inconnu) a nécessité une transfusion. On ne relève qu'une seule hématémèse, dans l'observation nº 9 (déficit en fructose-diphosphatase).

5) Mode évolutif.

L'évolution est sévère : sur 17 enfants, 10 sont décédés (1, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 16) , 5 dans les 11 premiers jours. L'intensité de l'acidose et le pronostic vital ont conduit en réanimation les cas nº 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17) dont 10 ont été dialysés. Les cas 1 et 3 sont arrivés à l'hôpital trop tardivement pour être réanimés : l'état neurolo-

N°	1	2	3	4	5
Diagnostic	Leucinose	Leucinose	Leucinose	Acidémie méthyl-malonique	
Dialyse péritonéale	0	+	+	+	+
Décès	4 mois	en vie	en vie	35 j.	8 j.
Amélioration immédiate	0	+	+	±	0
Guérison de l'acidose	+	+	+	+	+
Guérison des signes neurologiques	0	±	+	0	0
Q.D.	DCD	< N	N	DCD	DCD
Examen neurologique	DCD	N	N	DCD	DCD

TABLEAU N° 8 :

6	7	8	9	15	16	17
Déficit en ornithine-carbamyl transféra-se	Acidose lactique congéni-tale	Glycogé-nose type I	Déficit en fruc-tose di-phospha-tase	Acidémie méthyl maloni-que	Leucinose	Déficit en orni-thine car-bamyl transféra-se
+	0	0	0	+	+	+
11 j.	10 mois	en vie	en vie	en vie	3 mois	en vie
0	±	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+		
0	0	+	+	+	±	+
DCD	DCD	N	N	80	DCD	80
DCD	DCD	N	N	N	DCD	N

MODE EVOLUTIF

Nº	10	11	12	13	14
Diagnostic	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu
Dialyse péritonéale	+	0	0	0	+
Décès	3 j.	4 j.	11 j.	30 j.	en vie
Amélioration immédiate	0	0	0	0	+
Guérison de l'acidose	0				+
Guérison des signes neurologiques	0	0	0	0	±
QD	DCD	DCD	DCD	DCD	95
Examen neurologique	DCD	DCD	DCD	DCD	N

TABLEAU Nº 9 : MODE EVOLUTIF

gique et l'âge avancé contrindiquaient toute tentative de réanimation.

Le numéro 12 est décédé à l'arrivée dans le service ; les cas 8 et 9 n'ont pas eu besoin de réanimation : le traitement symptomatique a suffi. Il y a sept survivants : 2, 3, 8, 9, 14, 15, 17 ; 6 des survivants sont normaux : 3, 8, 9, 14, 15, 17. Leur examen neurologique et leur quotient intellectuel sont normaux. Le nº 12 a un quotient intellectuel très bas.

Comme on peut le constater, l'évolution est particulièrement sévère dans l'immédiat. Si l'enfant a pu passer le cap du premier épisode avec ou sans réanimation, l'évolution ultérieure est fonction de la maladie en cause. Parmi les observations demeurées sans diagnostic, seul le cas nº 14 va évoluer favorablement. Les cas 8 et 9 (maladies du métabolisme des sucres) ont une bonne évolution.

Les tableaux 8 et 9 résument l'évolution.

6) Autopsies.

7 autopsies sur 10 enfants décédés ont pu être pratiquées; elles ont toujours été normales. Les seules lésions signalées ne sont pas spécifiques;le malade nº 6 (ammoniémie congénitale) présentait un oedème cérébral considérable. La malade nº 7 (acidose lactique congénitale) avait un sympathome sympathogonique insoupçonnable cliniquement.

Les autopsies des frères et soeurs décédés ne montrent aucune lésion particulière ; oedème cérébral, hémorragie pulmonaire.

Le contraste entre ces autopsies normales et la gravité clinique est un élément en faveur du diagnostic de maladie métabolique.

C. ANALYSE SEMIOLOGIQUE BIOLOGIQUE

Dans la mesure du possible, tous nos malades ont eu un bilan biologique standard incluant au minimum l'étude de l'équilibre acide-base, la recherche qualitative d'une cétose, la réaction à la DNPH (dinitrophénylhydrazine) qui caractérise la présence d'acides alphacétoniques, le ionogramme sanguin, la calcémie, la glycémie, la N.F.S., le dosage de l'acide lactique et de l'acide pyruvique plasmatique et de l'ammoniémie.

Tous les malades ont eu, en outre, une chromatographie des acides aminés sur colonne.

1) L'Acidose.

L'acidose est une manifestation fréquente puisque nous l'avons retrouvée dans 13 cas sur 17.

L'intensité en est variable :

- majeure dans les observations 4, 5, 15 (acidémie méthylmalonique), nº 10 (diagnostic inconnu) où le pH est 7,06 et le BE -15 ;
- majeure dans l'observation nº 7 (acidose lactique) où le Base Excess est à - 17 et la pCO2 : 14 ;
- paraissant modérée dans l'observation nº 9 (déficit en fructose diphosphatase) avec un pH à 7,31 ; un BE -15, pCO2 : 23 mm de Hg, mais ces résultats ont été obtenus après l'injection de 20 mEq de bicarbonate ;
- modérée dans les 4 observations de leucinose (nº 1, 2, 3, 16) où l'acidose n'apparaît pas au premier plan avec un pH entre

7,30 et 7,40 ; un Base Excess entre - 7 et - 10 ; une pCO2 entre 24 et 37 mm de Hg.

- il n'existe pratiquement pas d'acidose dans les observations nº 6 et 17 (déficit en ornithine-carbamyl-transférase).

L'acidose, quand elle existe, est toujours d'origine métabolique comme en témoigne l'abaissement de la Réserve Alcaline et de la PCO2. L'hypocapnie est parfois la manifestation la plus évidente de cette acidose.

Le pH urinaire est acide dans toutes les observations où il a pu être mesuré avant l'administration de bicarbonate. Par contre, nous avons constaté à plusieurs reprises des pH urinaires alcalins après l'administration de bicarbonate semi-molaire intraveineux alors que persistait l'acidose métabolique sanguine.

L'ionogramme sanguin montre un trou anionique et l'absence d'hyperchlorémie qui extériorisent bien l'accumulation d'acides organiques.

2) La Cétose.

a) L'acétest.

12 malades sur 17 ont un acétest positif ; il s'agit des observations 1, 2, 3, 16 (leucinoses) ; 4, 5, 15 (Acidémie méthylmalonique) ; 7 (acidose lactique congénitale) ; 8 (glycogénose type I) ; 9 déficit en fructose-di-phosphatase) ; 10 et 11 (diagnostics non faits).

Il est à noter que la cétose est absente dans les deux cas de déficit en ornithine-carbamyl-transférase (6 et 17).

Il s'agit de corps cétoniques habituels (acétone-acide

acétyl acétique) dans toutes les observations. Dans les 3 acidémies méthylmaloniques (4, 5, 15) l'identification des cétones par chromatographie montre, en outre, la présence inhabituelle de cétones "neutres" à longues chaînes (butanone - pentanone - hexanone).

L'intensité de la cétonurie est variable de + à +++ à l'acétest. La seule présence de corps cétoniques dans les urines constitue un argument très fort d'une maladie du métabolisme car la cétonurie est un symptôme très exceptionnel chez le nouveau-né, même malade.

b) La DNPH.

10 malades sur 17 ont une réaction positive à la dinitrophénylhydrazine qui traduit l'existence d'une alphacétoacidurie. Tous ces malades ont également un acétest positif. La réaction est particulièrement intense dans les observations de leucinoses (1, 2, 3, 16) où elle est en rapport avec l'excrétion importante de cétoacides ramifiés identifiés par chromatographie (Acides alpha-cétoisocaproïque, alphacétobétaméthylvalérique, alphacétoisovalérique).

Dans les autres observations (4, 5, 7, 11, 15), la positivité de la réaction est dûe à la présence de corps cétoniques habituels.

3) L'Acide Lactique (Normale $\leq$ 160 mg/100 ml.)

Il est fréquent de constater une certaine élévation de l'acide lactique dans le sang au cours de ces états d'acidose. Chez 14 malades sur 17 où le dosage a été effectué, on trouve une augmentation dans 10 cas. Pour certaines observations (6, 10, 13, 14, 15, 17), il s'agit d'une hyperlactacidémie modérée et/ou

N°	1	2	3	4	5
Diagnostic	Leucinose	Leucinose	Leucinose	Acidémie méthyl-malonique	
pH	7,30	7,35	7,40	7,05	7,06
BE	-7	-7,5	-7	-22	-23,5
pCO2 mm Hg	37	29	24	30	14
Acide lactique mg/100 ml N ≤ 16			14,1	18,9	16
Acide Pyruvique mg/100 ml N ≤ 0,8			0,72	0,56	
Ammoniémie γ/ml N ≤ 1,5			1,7	2,8	4,8
Acetest	+	++	++++	+	+++
Réaction à la DNPH	+++	++++	++++	+	+

TABLEAU Nº 10 :

6	7	8	9	15	16	17
Déficit en ornithinine carbamyl transferase	Acidose lactique congénitale	Glycogénose type I	Déficit en fructose diphosphatase	acidémie méthyl malonique	leucinose	Déficit en ornithinine carbamyl transférase
7,28	7,28	7,31	7,31	7,18	7,34	7,52
-4	-17	-13,5	-13	-20	-4	0
50	14	22	23	24	42	24
33,6	75	30	70	30		16
1,4	3,5		2,5			
8			1,3	2,6		12
-	+	+	+	+++	-	-
-	+	-	-	++	+++	-

ACIDOCETOSE ET AMMONIEMIE

N°	10	11	12	13	14
Diagnostic	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu
pH	7,06	7,21	7,39	7,48	6,88
BE	-15	-6	-1	-0,5	
pCO2 mm Hg	90	50	40	25	26
Acide lactique mg/100 ml N ⩽ 16	76		12	34,5	26
Acide pyruvique mg/100 ml N ⩽ 0,8			0,8	2	
Ammoniémie ϒ/ml N ⩽ 1,5	9		1,8	1,6	1,50
Acetest	+++	+	-	-	-
Réaction à la DNPH	+++	+	-	-	-

TABLEAU Nº 11 : ACIDO-CETOSE ET AMMONIEMIE

transitoire qui n'excède pas 30 mg/100 ml et qui disparaît rapidement aux contrôles ultérieurs. Il est probable que ces hyperlactacidemies relèvent d'un certain degré d'anoxie tissulaire surajoutée. Par contre, dans 3 observations, l'hyperlactacidémie est plus importante : nº 7 (acidose lactique congénitale) où l'hyperlactacidémie est le symptôme isolé qui centre cette maladie ; nº 8 (glycogénose type I) ; nº 9 (déficit en fructose di phosphatase) où l'hyperlactacidémie s'associe à un hypoglycémie et à une cétose, cet ensemble étant très évocateur d'une anomalie de la néoglycogénèse. Il n'y a pas d'hyperlactacidémie dans les leucinoses (1, 2, 3, 16).

La pyruvicémie est augmentée et les rapports lactate/pyruvate sont variables (normaux ou augmentés).

4) L'ammoniémie (Normale $\leq$ 1,5/ml)

Elle peut être l'unique symptôme en l'absence d'acidose et d'hyperlactacidémie. On doit donc la doser systématiquement. Elle est un peu élevée chez tous nos malades, mais les taux rencontrés sont bien moindres que ceux des hyperammoniémies congénitales, et se normalisent rapidement. Par contre dans les cas 6 et 17 (déficit en ornithine-carbamyl-transférase) les taux sont très importants : 800 γ /100 ml et 1200γ/100 ml. Dans les cas 5 et 15 (acidémie méthylmalonique), l'ammoniémie est augmentée 480 γ/100 ml et 260 γ/100 ml. C'est un symptôme bien connu de cette maladie mais de pathogénie mal comprise. Le cas nº 10 qui nous a été impossible d'identifier faute de matériel biopsique, a une ammoniémie à 900γ/100 ml.

Les tableaux 10 et 11 résument l'acidocétose et l'ammoniémie.

5) La glycémie.

Nous avons observé une hypoglycémie profonde, parfois indosable dans 2 cas : nº 8 (glycogénose type I) et nº 9 (déficit en fructose-di-phosphatase) qui, associée à une hyperlactacidémie, nous a évoqué d'emblée un trouble de la néoglycogénèse. Par contre dans les autres observations, la glycémie est toujours normale.

6) Calcémie, Urémie, Numération - Formule sanguine, Crase sanguine.

La calcémie est toujours normale et ne peut en aucun cas justifier les convulsions qu'ont présentées certains de nos malades.

L'urée sanguine est toujours normale.

Une anémie transitoire importante a été constatée dans le cas nº 14. Une hypoplaquettose a été notée dans deux cas (nº 3 : leucinose ; nº 5 : acidémie méthylmalonique). Des troubles de la crase sanguine, transitoires, ont été retrouvés dans le cas nº 6 (déficit en ornithine - carbamyl - transférase) et cas 12 (diagnostic inconnu).

Les tableaux 12 et 13 résument les données biologiques non spécifiques.

7) Chromatographie des acides aminés.

Une ou plusieurs chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires sur colonne ont été effectués dans tous les cas dès le début de l'hospitalisation.

a. Dans les cas 1 à 9 et 15, 16, 17 où le diagnostic

N°	1	2	3	4	5
Diagnostic	Leucinose	Leucinose	Leucinose	Acidémie méthyl-malonique	
Glycémie g/l	1	0,70	0,80	0,50	0,92
Calcémie mg/l		95	97	95	
Na mEq/l	132	135	134	154	146
K mEq/l		6,8	6,1	3,7	2,7
Cl mEq/l	103	103	111	106	104
Urée sanguine mg/l	0,45	0,30	0,10	0,30	0,43
Glycosurie g/l	0	0	+	0	0

TABLEAU Nº 12 : EXAMENS

6	7	8	9	15	16	17
Déficit en ornithinine carbamyl transférase	Acidose lactique congénitale	Glycogénose type I	Déficit en fructose di phosphatase	Acidémie méthyl malonique	Leucinose	Déficit en ornithinine carbamyl transférase
0,80	N	0,20	0,07	0,80	0,92	1,20
73	N	100	107	87	90	87
143	N	140	144	140	139	141
5,8	N	6,7	4,3	4,5	5,6	4,8
111	N	102	112	108	105	107
0,25	N	0,39	0,36	0,25	0,28	0,20
0	0	0	0	0	0	0

NON SPECIFIQUES

N°	10	11	12	13	14
Diagnostic	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu
Glycémie g/l	0,80	0,60	0,80	1,10	1,10
Calcémie mg/l	90	97		100	67
Na mEq/l	137	137		132	140
K mEq/l	5,4	3,6		4,6	4
Cl mEq/l	116	98		93	102
Urée sanguine g/l	0,15	o,75		0,45	0,42
Glycosurie	0	0	0	0	0

TABLEAU Nº 13 : EXAMENS NON SPECIFIQUES

a été porté, les chromatographies ont mis en évidence trois types de résultats :

1. des anomalies spécifiques ayant permis à elles seules le diagnostic : cas 1, 2, 3, 16. Il s'agissait dans ces quatre cas de leucinoses.
2. des anomalies symptomatiques ayant permis dans certains cas, d'orienter le diagnostic :
   - cas nº 4 (acidémie méthylmalonique) où l'on note une augmentation de la leucine, de l'isoleucine, valine, thréonine, lysine et chute de l'alanine.
   - cas nº 6 et cas 17 (déficit en ornithine-carbamyl-transférase) où il existe une augmentation de la lysine.
   - cas nº 9 (déficit en fructose diphosphatase) : augmentation de l'alanine.
3. dans trois cas le chromatogramme était normal :
   - cas 5 et cas 15 : acidémies méthylmaloniques
     7 : acidose lactique congénitale
     8 : glycogénose type I.

b. Dans les cas 10 à 14, le diagnostic n'est pas connu, les chromatographies ont montré des anomalies symptomatiques :

nº 10 : augmentation de l'acide aspartique, de la thréonine, de la sérine, de l' α alanine, de la lysine.

nº 11 : augmentation de l'homocystine, de la proline et de l'hydroxyproline transitoirement.

nº 14 : augmentation de la lysine.

La chromatographie des acides aminés est donc un examen indispensable. Son interprétation nécessite néanmoins de tenir compte des variations individuelles inhérentes aux nouveaux-nés, des immaturités enzymatiques transitoires et de l'apport protéique. Une chromatographie des acides aminés normale ne permet en rien d'éliminer une maladie métabolique.

D. RECAPITULATIF SEMEIOLOGIQUE GENERALE

Sur les 12 observations pour lesquelles nous avons abouti à un diagnostic, les principaux signes peuvent se récapituler de la façon suivante :

- 8/12 cas ont des antécédents dans la fratrie ; les 4 autres sont des premiers enfants.
- Il existe un intervalle libre dans tous les cas.
- Dans 10/12 cas, il existe des troubles de la conscience ; dans les deux autres cas, il existe une léthargie post critique.
- Dans 10/12 cas, il existe des signes neurologiques graves.
- Dans 11/12 cas, il existe des troubles respiratoires.
- 10 enfants sur 12 ont présenté une acidose associée à une cétose.
- 5 enfants sur 12 sont décédés.
- Parmi les survivants, 3 ont un Quotient Intellectuel normal, 3 ont un Q.I. à la limite inférieure de la normale, I a un Q.I. très bas (40).
- Sur les 5 enfants décédés, 3 autopsies ont pu être pratiquées : elles sont normales.

Dans les autres observations sans diagnostic, les signes peuvent se résumer ainsi :

- 3 enfants sur 5 ont des antécédents dans la fratrie ; les deux autres sont des premiers nés.
- Il existe toujours un intervalle libre
- Les enfants ont tous présenté des troubles de la conscience.

N°	1	2	3	4	5
Diagnostic	Leucinose	Leucinose	Leucinose	Acidémie méthyl malonique	
Antécédents dans la fratrie	+	Enfant unique	Enfant unique	+	Enfant unique
Intervalle libre	+	+	+	+	+
Troubles de la conscience	+	+	+	+	+
Signes neurologiques	+	+	+	+	+
Signes respiratoires	+	+	+	+	+
Acidose avec ou sans cétose	+	+	+	+	+
Evolution	DCD 4 mois	QD : 40	QD : N	DCD 35 j	DCD 8 j
Autopsie				N	

TABLEAU Nº 14 :

6	7	8	9	15	16	17
Déficit en ornithine carbamyl transférase	Acidose lactique congénitale	Glycogénose type I	Déficit en fructose di phosphatase	Acidémie méthyl malonique	Leucinose	Déficit en ornithine carbamyl transférase
+	+	Enfant unique	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	±	±	+	+	+
+	+	-	-	+	+	+
+	+	+	+	+	+	0
-	+	+	+	+	+	0
DCD 11 j.	DCD 10 mois	QD 110	QD 105	QD 80	DCD 3 mois	QD 80
N	N					

RECAPITULATIF

N°	10	11	12	13	14
Diagnostic	Inconnu		Inconnu		Inconnu
Antécédents dans la fratrie	+	Enfant unique	+	+	Enfant unique
Intervalle libre	+	+	+	+	+
Troubles de la conscience	+	+	+	+	+
Signes neurologiques	+	+	+	+	+
Signes respiratoires	+	+	+	+	+
Acidose avec ou sans cétose	+	+	0	0	+
Evolution	DCD 3 j	DCD 4 j	DCD 11 j	DCD 30 j	QD N
Autopsie		N			

Tableau n° 15 : RECAPITULATION

- On a toujours constaté des signes neurologiques graves.
- et des troubles respiratoires
- 3/5 ont présenté une acidose métabolique grave
- 2/5 ont présenté une cétonurie
- 4/5 sont décédés ; le seul survivant a un Quotient Intellectuel normal
- La seule autopsie dont nous avons les résultats est normale.

Nous pouvons constater, ainsi, une grande similitude séméiologique entre ces deux groupes de malades, justifiant leur rapprochement en une même étude.

N.B. Les tableaux ,nº 14 et 15 exposent la récapitulation des observations.

IV. ANALYSE DE LA LITTERATURE

Nous avons tenté de faire l'inventaire actuel des maladies héréditaires du métabolisme ; n'ont donc pas été retenues dans notre analyse les observations ayant débuté plus tardivement. De la même façon, ont été écartées certaines maladies héréditaires du métabolisme qui ne comportent pas actuellement de cas à début néonatal.

Cette séparation est bien entendu très arbitraire et probablement momentanée car nous possédons nombre d'exemples de maladies du métabolisme initialement décrites chez de grands nourrissons et ultérieurement individualisées chez le nouveau-né. Parmi les maladies que nous avons retenues, deux sont de connaissance déjà ancienne et de séméiologie bien connue : intolérance au fructose, leucinose. Toutes les autres comportent un très petit nombre de cas à début néonatal et ont été revues autant que possible observation par observation.

Cet inventaire n'est bien entendu que provisoire et s'étendra probablement très vite dans les années voire les mois à venir. Le tableau nº 16 donne la liste de ces maladies.

TABLEAU Nº 16

TROUBLES DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Maladie	Déficit Enzymatique
Glycogénose type I	Glucose-6-phosphatase
Intolérance au fructose	Fructaldolase
Déficit en glycogène synthètase	Glycogène-synthétase
Déficit en fructose-di-phosphatase	Fructose-di-phosphatase
Déficit en 3 céto acide CoA-transférase	3 céto-acide CoA transférase
Hyperlactacidémie congénitale	Inconnu
Hyperlactacidémie avec hyper α alphaalaninémie thiamine dépendante	Pyruvate carboxylase

TROUBLES DU METABOLISME DES PROTIDO-LIPIDES

Leucinose	Décarboxylase des céto-acides ramifiés
Acidémie méthyl-malonique	Méthyl malonyl CoA isomérase Méthyl malonyl CoA racémase
Hyperglycinémie avec cétose	Propionyl CoA carboxylase céto-thiolase.
Acidémie propionique	Propionyl-CoA-carboxylase
Acidémie isovalérique	Isovaleryl-CoA-deshydrogénase
Sweaty Feet Syndrome*	Acyl-deshydrogénase verte ?
Bétaméthylcrotonylglycinurie	Bétaméthyl-crotonyl-CoA-carboxylase
Déficit des enzymes du cycle de l'urée	Carbamyl-phosphate-synthétase Ornithine-carbamyl-transférase Anginosuccinate-synthétase Arginosuccinase
Hyperammoniémie néonatale léthale	Inconnu

---

* Le sweaty feet syndrome vient tout récemment d'être identifié à l'acidémie isovalérique et ne mérite plus en fait d'être individualisé comme une maladie autonome.

Légende de la figure 1

1 - Galactose uridyl transférase
2 - U D P galacto-4-épimérase
3 - Glycogène synthétase
4 - Phosphorylase
5 - Enzyme débranchant
6 - Hexokinase
7 - Glucose-6-phosphatase
8 - Fructose diphosphatase
9 - Phosphofructokinase
10 - Hexokinase
11 - Fructose-1,6-diphosphate aldolase
12 - Fructose-1-phosphate aldolase
13 - Glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase
14 - Lactico déshydrogénase
15 - Pyruvate transaminase
16 - Pyruvate déshydrogénase
17 - Pyruvate carboxylase
18 - Phosphoénolpyruvate carboxykinase

Les flèches en traits gras indiquent les étapes unidirectionnelles de la néoglycogénèse.

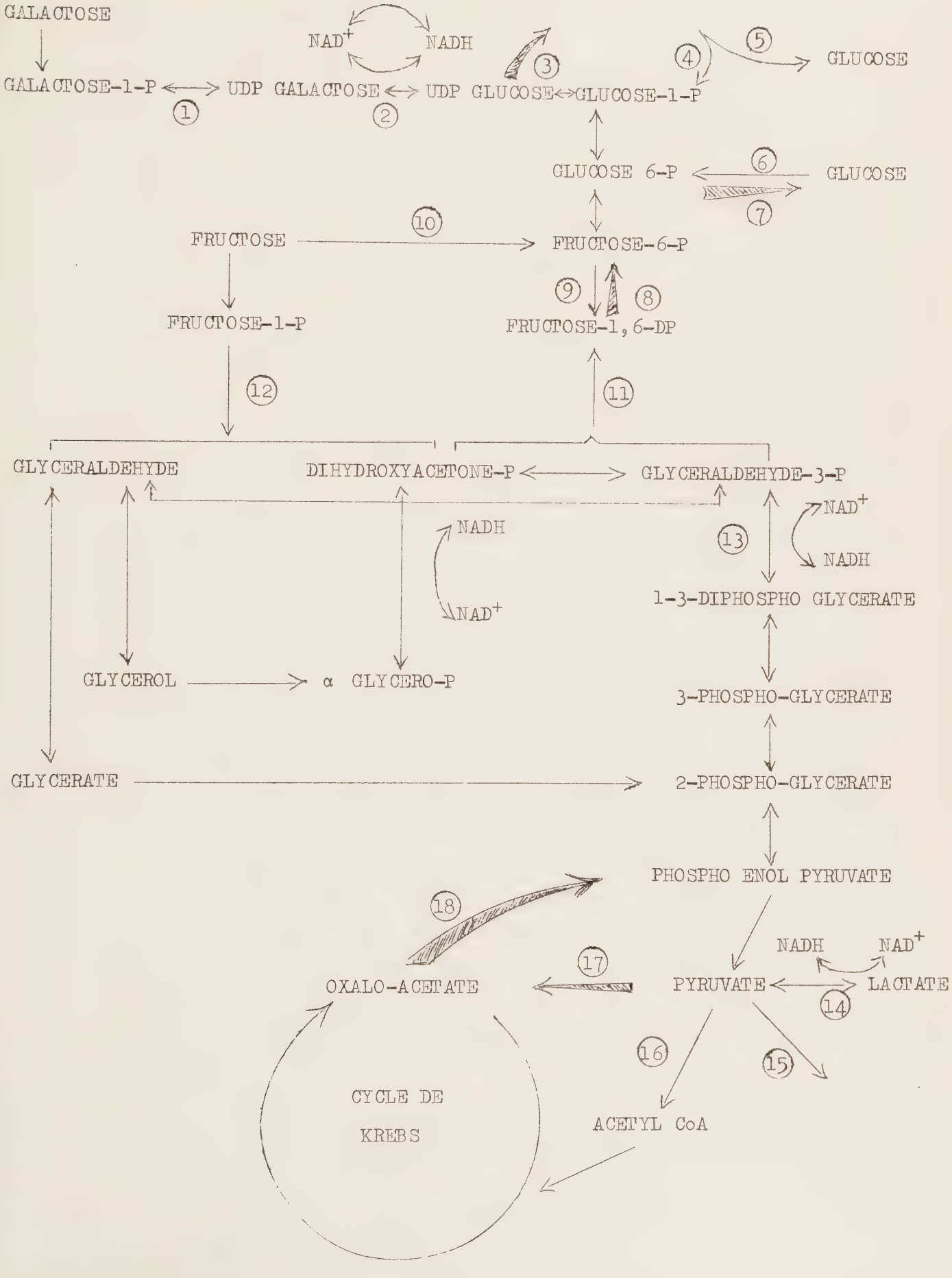

GALACTOSE
GALACTOSE-1-P
UDP GALACTOSE
UDP GLUCOSE
GLUCOSE-1-P
GLUCOSE
GLUCOSE 6-P
GLUCOSE
FRUCTOSE
FRUCTOSE-6-P
FRUCTOSE-1-P
FRUCTOSE-1,6-DP
GLYCERALDEHYDE
DIHYDROXYACETONE-P
GLYCERALDEHYDE-3-P
1-3-DIPHOSPHO GLYCERATE
3-PHOSPHO-GLYCERATE
2-PHOSPHO-GLYCERATE
PHOSPHO ENOL PYRUVATE
PYRUVATE
LACTATE
OXALO-ACETATE
GLYCEROL
α GLYCERO-P
GLYCERATE
ACETYL CoA
CYCLE DE KREBS
NAD+
NADH
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Figure n° 1

I. METABOLISME GLUCIDIQUE

La figure nº 1 résume la néoglycogénèse.

a) Glycogénose type I, par déficit en glycose-6-phosphatase.

La première observation néonatale de cette maladie a été décrite par KRAMER en 1934. Depuis, une quinzaine d'observations nous sont parvenues décrites essentiellement par ABRAMSON (1946) LEVINE (1954), SCHULMAN (1954), ROSSIER (1960). Ce dernier auteur a fait une analyse exhaustive de la littérature antérieure à ses deux observations personnelles.

Après une grossesse et un accouchement normaux, l'intervalle libre est très bref : de quelques heures à quelques jours. On retrouve fréquemment des décès dans la fratrie (12/15) ; les parents des malades de Rossier sont consanguins par leur bisaïeule. Les premiers signes sont des troubles respiratoires (12/15) avec cyanose, et léthargie. Bientôt, le tableau clinique se complète : par des troubles digestifs (9/15) à type d'anorexie, des vomissements fréquents, parfois une diarrhée, par des troubles neurologiques hypertonie, convulsions dues à l'hypoglycémie (9/15) ; on signale également des ictères importants, des scléremes, des hémorragies digestives. Fait clinique essentiel, il y a toujours une hépatomégalie importante, atteignant parfois la crête iliaque.

Le laboratoire montre essentiellement une hypoglycémie

parfois considérable (0,g/l), une hyperlipidémie (38 g/l), une acidose, une cétonurie très importante, une hyperlactacidémie.

Le diagnostic est confirmé par l'absence de réponse au test au glucagon et par le test de charge en galactose qui ne montre pas d'ascension de la glycémie. La biopsie hépatique confirme le déficit en glucose-6-phosphatase et la surcharge glycogène.

L'évolution est grave : 10 décès sur 15 enfants en quelques jours ou quelques mois.

Le tableau nº 17 résume ces observations.

b) Intolérance au fructose (Déficit en fructaldolase).

Depuis 1956, année où CHAMBERS et PRATT découvrirent cette maladie, un grand nombre d'observations nous sont parvenues dont certaines néo-natales. La symptomatologie est maintenant bien connue. Il est rare, en fait, que l'intolérance au fructose se révèle par un tableau clinique de détresse néonatale. Dans la majorité des cas, le diagnostic est celui d'un syndrome hémorragique, d'une cirrhose, d'un ictère.

L'intervalle libre est très variable ; il dépend du régime du nourrisson. Tant qu'il est au sein ou qu'il reçoit une alimentation sans fructose, l'enfant se porte bien. Dès l'introduction du fructose, des vomissements bientôt incoercibles apparaissent. La courbe de croissance se casse. On constate aussi une jaunisse, une hépatomégalie, une splénomégalie. Si le diagnostic n'est pas fait, oedèmes, ascite et cachexie conduisent bientôt à la mort.

AUTEURS	KRAMER	MASON	ABRAMSON				LEVINE	
			1	2	3	4	1	2
Antécédents dans la fratrie			+	+	+	+	+	+
Intervalle libre	3 j.	3 j.	quelques heures	2 j.	2 j.	4 j.	7 j;	2 j.
Troubles de la conscience		Léthargie					Léthargie	
Signes neurologiques	Convulsions				Convulsions		Convulsions	
Signes respiratoires	Polypnée cyanose	Infections	Dyspnée	Infections	Infections	Dyspnée		
Signes digestifs	Hépatomégalie	Anorexie	vomissement	vomissement diarrhée		Anorexie totale	Vomissement diarrhée	Diarrhée
Acidose avec ou sans cétose		++++				++++	++++	
Glycémie g/l		0,15			0,30		0,15	0,0
Evolution	DCD 9 mois	DCD 2 mois	DCD 3 mois	DCD 4 mois	DCD 4 j.		DCD 1 mois	
Autopsie	Gros foie stéatosique	Gros foie stéatosique glycogène	Gros foie stéatosique et glycogénique		Gros foie stéatosique et glycogénique		Gros foie stéatosique et glycogénique	

TABLEAU n° 17 - GLYCOGENOSE

SCHULMAN			JANSEN		ROSSIER	
1	2	3	1	2	1	2
+	+	+	+	+	+	+
2 j.	3 j.	2 j.	Quelques jours		8 h.	7 h.
	Léthargie				Léthargie	Léthargie coma
	Clonus du genou	Convulsions	Convulsions		Convulsions	Convulsions hypertonie
Polypnée	Polypnée	Polypnée	Cyanose		Infections respiratoires	Infections respiratoires
Vomissements					Vomissement sanglant	Anorexie
+	++++	++++	+		+	
	0,13	0,11			1,20	0,35
DCD 4 j.			DCD 10 mois 1/2		DCD 7 mois 1/2	
Gros foie stéatosique glycogénique			Gros foie stéatosique glycogénique		Enorme foie stéatosique	

TYPE I

Au point de vue biochimique, on constate :

- une hypoglycémie importante, d'autant plus que la fructosémie est élevée
- une fructosémie élevée après ingestion de fructose.
- une hypophosphatémie.
- une albuminurie
- une hyperlactacidémie
- une cétonurie importante.

L'acidose est inconstante, rarement majeure et n'apparaît jamais au centre des préoccupations diagnostiques. Le déficit enzymatique en fructaldolases est aisément démontrable par la biopsie hépatique. L'évolution est bonne sous régime sans fructose.

c. Déficit en glycogène-Synthètase.

C'est LEWIS qui a décrit le premier le déficit en glycogène synthétase à début précoce en 1963 chez des jumeaux univitallins tous deux atteints. PARR, en 1965, a décrit le 3e cas.

Dans les trois cas, après un intervalle libre de 2 à 4 jours, les signes révélateurs sont respiratoires : respiration irrégulière, apnées plus ou moins fréquentes, difficulté de succion nécessitant un gavage. Après ce premier épisode, la courbe pondérale est mauvaise, avec des accès de somnolence à jeun. C'est vers l'âge de 4 mois qu'un épisode grave de léthargie, convulsions, troubles respiratoires, va conduire l'enfant de PARR à l'hôpital, vers 9 mois pour les jumeaux de LEWIS.

L'examen clinique révèle une hypoglycémie (40 mg/l PARR), une acidose métabolique, une cétonurie + complètent le tableau clinique. Malgré le traitement, l'enfant de PARR succombera à une perforation digestive, à l'âge de 4 mois et demi. Pour les jumeaux de LEWIS, l'évolution est grevée d'épisodes convulsifs,

et de torpeur lors de jeûnes un peu prolongés. Les enfants constituent progressivement un retard staturo-pondéral et psychomoteur.

La ponction biopsie hépatique (LEWIS) ou le prélèvement hépatique post mortem (PARR) montre :
- au point de vue histologique, une dégénérescence graisseuse du foie et une absence de glycogène.
- le déficit enzymatique qui concerne la glycogène synthétase, absence totale (LEWIS) ou partielle (PARR).

Le traitement consiste essentiellement en repas fréquents.

Le tableau nº 18 résume ces observations.

d. Déficit en fructose disphosphatase.

La première observation de cette maladie a été décrite par BAKER et WINEGRAD en 1970. Depuis, 6 autres observations nous sont parvenues, y compris notre observation personnelle. Récemment, GREENE (1972) a rapporté 3 cas à début néonatal.

L'intervalle libre est de un jour dans 4 cas, de deux jours dans 2 cas. Dans le cas princeps, l'intervalle libre est de 6 mois, mais l'observation est par ailleurs en tous points identique aux autres cas.

Les signes révélateurs sont soit pulmonaires : Polypnée (6/7), en rapport avec la très importante acidose ou avec une infection respiratoire (BAKER), soit digestifs : anorexie, vomissements (HULSMANN). Ces signes se complètent bientôt par une hypotonie (3/7), une léthargie (4/7), rarement des convulsions (1/7). Peu à peu se constitue une hépatomégalie importante. Dans les cas de RETBI et BAERLOCHER, l'hépatomégalie est précoce,

	LEWIS	LEWIS	PARR
Antécédents dans la fratrie	+ jumeaux	+	+
Intervalle libre	2 j	2 j	4 j
Troubles de la conscience	léthargie	léthargie	léthargie
Signes neurologiques	Convulsions	Convulsions	Convulsions
Signes respiratoires	Apnées	Apnées	Apnées
Signes digestifs			Anorexie vomissements
Acidose avec ou sans cétose	+	+	+
Evolution			
Autopsie			Hépatomégalie
Glycémie g/l	0,70	0,70	0,40

TABLEAU Nº 18 = DEFICIT EN GLYCOGENE SYNTHETASE

constatée dès les premiers jours de la vie.

Il existe une hypoglycémie sévère, toujours inférieure à 35 mg/100 ml, parfois indosable. L'acidose métabolique est profonde en particulier dans le cas de Mathieu (pH = 6,77 ; pCO2 = 20 mm Hg ; BE = -20). Il existe une cétose importante, une lactacidémie élevée jusqu'à 250 mg/100 ml (HULSMANN). La chromatographie des acides aminés montre souvent une hyper α alalinémie. Les épreuves de charge en fructose et en glycérol entraînent une chute de la glycémie, une ascension de la lactacidémie et une baisse du pH sanguin.

La ponction biopsie hépatique montre au point de vue histologique une stéatose majeure associée ou non à une fibrose Le déficit enzymatique démontrable sur le foie, les fibroblastes cutanés, la muqueuse jéjunale porte sur la fructose di-phosphatase (qui transforme le fructose-di-phosphate en fructose 6 phosphate). Il existe une activité résiduelle dans le cas de MATHIEU (25 %) ; par contre dans les 6 autres cas, il s'agit d'une absence totale d'activité.

Les fructaldolases, la glucose-6-phosphatase, l'amyloglucosidase et la phosphorylase hépatique sont normales.

L'évolution est bonne si le diagnostic est fait. L'institution d'un régime sans fructose, contrôlé en graisses et en protides paraît capable d'éviter les accès d'hypoglycémie et de faire disparaître l'hépatomégalie. Récemment GREENE a montré l'intérêt d'une supplémentation en acide folique. Il n'y a qu'un enfant décédé sur 7, le diagnostic ayant été fait post mortem.

Le tableau nº 19 résume ces observations.

TABLEAU n° 19 - DEFICIT EN FRUCTOSE DI-PHOSPHATASE

AUTEURS	BAKER	PAGLIARA	BAERLOCHER	HULSMAN	RETBI	MATHIEU	Cas personnel SAUDUBRAY n° 9
Antécédents dans la fratrie	+	0	+	+	+	Enfant unique	+
Intervalle libre	6 mois	1 j.	2 j.	2 j.	1 j.	1 j.	1 j.
Troubles de la conscience	Coma	Léthargie	Léthargie			Léthargie	Léthargie
Signes neurologiques			Hypotonie convulsions	Hypotonie		Troubles du comportement	Hypotonie réflexes archaïques
Signes respiratoires	Infections respiratoires	Polypnée	Polypnée		Polypnée	Polypnée	Polypnée
Signes digestifs	Hépatomégalie	Hépatomégalie	Hépatomégalie et hémorragie digestive	Anorexie vomissements hépatomégalie	Vomissements hépatomégalie	Vomissements hépatomégalie	Vomissements hépatomégalie
Acidose	+++	+++	++++	+++	+++	+++	++
Glycémie mg/100 ml	8	35	6	35	50	10	20
Evolution				DCD 6 mois			
Autopsie				Stéatose et fibrose hépatique			

e. Déficit en 3céto acide CoA transférase.

TILDON et CORNBLATH ont rapporté en 1970 un nouveau syndrome chez un nourrisson, né de parents jeunes, bien portants, non consanguins.

Au 2e jour de la vie, s'installe une polypnée sine materia et une cétonurie massive qui s'améliorent progressivement sous traitement symptomatique.

A l'âge de 6 semaines, un épisode grave survient : vomissements, léthargie profonde, hypotonie avec une cétose faite de cétones à chaînes courtes, une augmentation des acides gras libres, une insulinémie abaissée, une glycémie normale, une hyperuricémie.

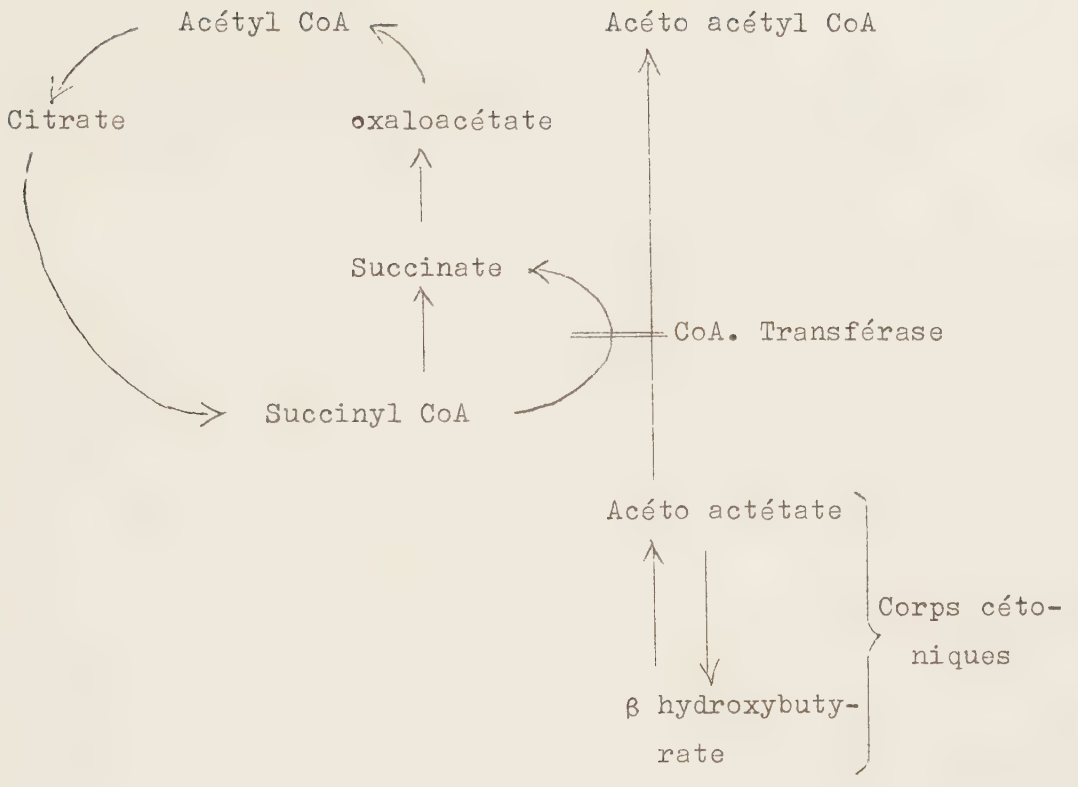
La chromatographie des acides aminés montre une augmentation de la glycine, de la proline, la lysine ; il n'y a pas d'acidémie-méthyl-malonique.

Le traitement symptomatique entraîne une amélioration. D'autres accès surviendront, déclenchés par des infections, une déshydratation ou un régime hyperprotidique. L'enfant a néanmoins un développement psychomoteur normal.

A l'âge de 6 mois, un épisode plus grave, déclenché par une infection respiratoire, va entraîner la mort.

L'autopsie montre une bronchopneumonie bilatérale avec des abcès sous pleuraux, une stéatose hépatique.

L'anomalie enzymatique est démontrée sur culture de fibroblastes et sur prélèvements biopsiques post mortem de muscle, de cerveau, de reins : déficit en 3 cétoacide-CoA-transférase (activité nulle) (voir schéma).



f. Acidose lactique congénitale

Le premier cas a été décrit par HARTMAN en 1962 chez une enfant mongolienne. Depuis, nous connaissons une quinzaine d'observations, y compris notre cas personnel.

L'intervalle libre est en général bref : quelques heures (2/13) ; trois observations ont un intervalle libre de trois mois (Israél 2 cas ; Cohen).

Les premiers signes sont des troubles respiratoires : polypnée sine matéria ou déclenchée par une infection pulmonaire conduisant à une détresse respiratoire (9/13).
- ou des convulsions d'emblée (2/13)
- ou des troubles digestifs, vomissements, anorexie (2/13).

Rapidement, les troubles se complètent par une hypotonie (10/13) parfois une hypertonie (SKREDDE), des convulsions (9/13), des troubles de la conscience (10/13). HAWORTH signale des mouvements choréoathétosiques.

Le laboratoire révèle une acidose considérable, responsable de la polypnée. La cétonurie n'est présente que dans trois observations (HAWORTH, SKREDDE, PROPOSITUS nº 7) ; l'acidémie lactique est considérable : 10 fois le chiffre normal. Le taux d'acide pyruvique est multiplié par 4 ; le rapport L/P est élevé ; la glycémie est normale, les acides aminés également.

L'évolution est catastrophique : les enfants meurent âgés de quelques jours. Ceux qui survivent constituent une arriération mentale profonde et néanmoins meurent dans les années qui suivent (3 ans et demi maximum). Seule, l'observation de Nordio montre un enfant au niveau intellectuel normal et dont les taux de lactacidémie se sont progressivement améliorés.

La pathogénie de l'affection demeure actuellement inconnue; l'étude des isoenzymes de la lacticodeshydrogénase, du taux de la glycolyse, des intermédiaires du cycle de Krebs donne des résultats variables suivant les observations. SKREDDE a montré récemment dans son observation un trouble de la néoglycogénèse : défaut de transformatior du lactate marqué en glucose sans pouvoir localiser précisément l'anomalie enzymatique.

Il est probable que ces acidoses lactiques congénitales répondent en réalité à plusieurs conditions métaboliques différentes et que ce cadre est appelé à être démembré.

Le tableau nº 20 résume les cas d'acidose lactique congénitale.

AUTEURS	HARTMAN	NORDIO	ISRAELS		ERIKSON	
			1	2	1	2
Antécédents dans la fratrie	+		+	+	+	+
Intervalle libre	Quelques jours	10 j.	Quelques mois	3 mois 1/2	24 j.	Quelques jours
Troubles de la conscience		Léthargie	Coma		Léthargie	Léthargie
Signes neurologiques	Convulsions Hypotonie		Convulsions hypotonie	Convulsions Hypotonie	Hypotonie et accès d'Hypertonie	Hypotonie
Signes respiratoires	Polypnée	Polypnée	Pneumonie	Pneumonie	Polypnée	Polypnée
Signes digestifs	Anorexie Diarrhée					
Acidose avec ou sans cétose	+	+	+	+	+	+
Acidémie lactique mg/l	1.176	1.050	1.190	790	2.540	2.050
Evolution	DCD 3 ans 1/2			DCD 2 ans		
Autopsie						

TABLEAU N° 20 :

HAWORTH 1	HAWORTH 2	COHEN	SHARER	LIE 1	LIE 2	OBSERVATION personnelle n° 7
+	+	0	0	+	+	+
Quelques jours	Quelques jours	3 mois	8 j.	3 j.	2 j.	18 h.
Léthargie		Léthargie Coma	Léthargie	Léthargie Coma	Léthargie Coma	Léthargie Coma
Convulsions Mouvements anormaux hypotonie	convulsions Hypotonie	convulsions Hypotonie	convulsions Hypotonie	Hypertonie	Hypertonie	Hypotonie Convulsions
Pneumonie	Pneumonie	Pneumonie	Polypnée		Polypnée	Polypnée Cyanose
			Constipation		vomissements	
+	+	+	+	+	+	+
1.133	652	1.080	252		434	750
			DCD 7 mois	DCD 4 j.	DCD 7 j.	10 mois ½
			Oedème cérébral myélinisation retardée	Substance blanche spongieuse		N

ACIDOSE LACTIQUE CONGENITALE

g. Acidose lactique néonatale, thiamine dépendante, avec hyper α alalinémie (déficit en pyruvate carboxylase).

M. G. BRUNETTE et coll. ont rapporté le cas d'un nouveau-né, qui, après un intervalle libre de 8 heures, a présenté des convulsions qui ont conduit à l'hospitalisation. La glycémie est à 15 mg/100 ml.

Une perfusion de sérum glucosé et l'administration d'A.C.T.H. (10 j.) ne parviennent à maintenir la glycémie qu'entre 52 et 82 mg/100 ml. L'état général reste médiocre avec un poids stable et progressivement, s'installent une déshydratation, une respiration laborieuse, une hypotonie, un cri aigu avec une acidose importante : B.D. = -22 (12e jour).

Entre la 3e et la 5e semaine, l'équilibre électrolytique est difficile à maintenir, nécessitant une grande quantité de bicarbonates. Dans le plasma et dans l'urine : l'acide lactique (161 mm dans le sang), l'acide pyruvique et l'alphaalanine sont augmentés. Sous régime restreint en glucides, l'acidémie diminue.

Peu à peu, se constitue un retard psychomoteur et apparaissent des convulsions qui ont un aspect d'hypsarythmie à l'E.E.G. A l'âge de 14 mois, à la suite d'une bronchite, un épisode grave de coma avec polypnée vomissements et acidose métabolique sévère survient. En plus du traitement symptomatique, une tentative thérapeutique à la Vitamine B1 est entreprise et entraîne une alcalose à B.D. = + 30. Le déficit est donc thiamine dépendant. Les recherches enzymatiques sont alors orientées vers la pyruvate-déshydrogénase dont la thiamine est le coenzyme. Elle est étudiée dans les leucocytes et les fibroblastes cutanés : il n'y a pas de déficit en pyruvate-déshydrogénase.

Un prélèvement hépatique par biopsie permet l'étude de la pyruvate carboxylase (qui est biotine dépendante) et montre son déficit partiel. La réponse paradoxale à la thiamine pourrait signifier l'activation d'un shunt normal de l'utilisation du pyruvate par la pyruvate déshydrogénase.

Désormais, l'enfant aura un régime contrôlé en glucides et en protides avec adjonction de 0,5 mg de thiamine par jour. Elle ne sera plus acidosique ; l'alanine est normale mais le retard psychomoteur persiste.

1. Aminotransférase (coenzyme vit. B 6)

2. Décarboxylase (coenzyme thiamine)

3. Isovaléryl CoA déshydrogénase

4. β méthyl crotonyl CoA carboxylase (enzyme : Biotine)

5. β cétothiolase ?

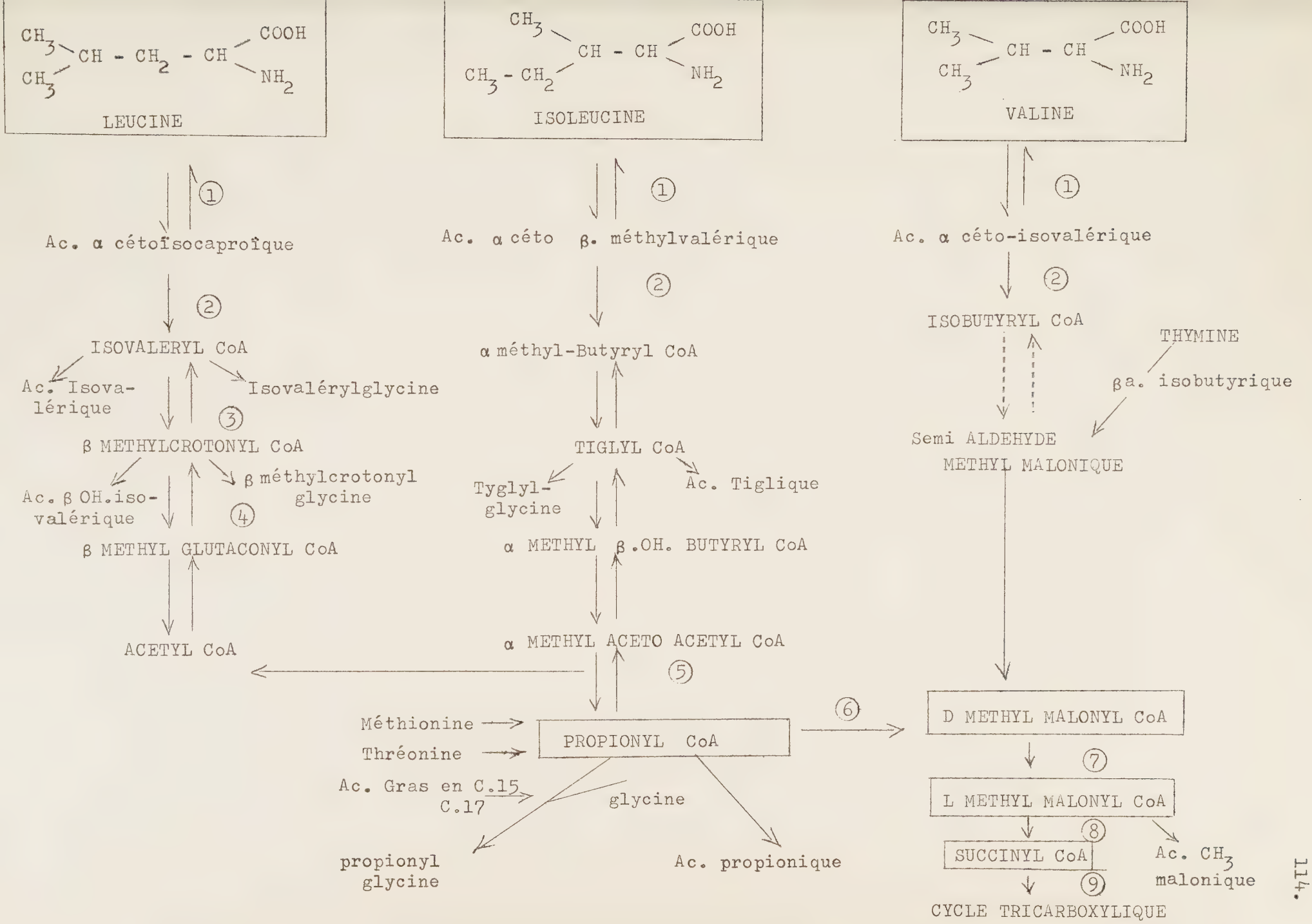
6. Propionyl CoA carboxylase

7. Méthylmalonyl CoA racémase

8. Méthyl-malonyl CoA isomérase (Coenzyme de oxyadenosyl B 12)

9. Succinyl CoA transférase.

FIGURE 2 : ENZYMES DE LA DEGRADATION DE LA LEUCINE, L'ISOLEUCINE ET DE LA VALINE


LEUCINE
ISOLEUCINE
VALINE
Ac. α cétoïsocaproïque
Ac. α céto β. méthylvalérique
Ac. α céto-isovalérique
ISOVALERYL CoA
α méthyl-Butyryl CoA
ISOBUTYRYL CoA
THYMINE
Ac. Isova-lérique
Isovalérylglycine
βa. isobutyrique
β METHYLCROTONYL CoA
TIGLYL CoA
Semi ALDEHYDE METHYL MALONIQUE
Ac. β OH.iso-valérique
β méthylcrotonyl glycine
Tyglyl-glycine
Ac. Tiglique
β METHYL GLUTACONYL CoA
α METHYL β.OH. BUTYRYL CoA
ACETYL CoA
α METHYL ACETO ACETYL CoA
Méthionine
Thréonine
PROPIONYL CoA
D METHYL MALONYL CoA
Ac. Gras en C.15 C.17
glycine
L METHYL MALONYL CoA
SUCCINYL CoA
Ac. CH3 malonique
propionyl glycine
Ac. propionique
CYCLE TRICARBOXYLIQUE

II. TROUBLES DU METABOLISME DES PROTIDO-LIPIDES

La figure nº 2 résume la dégradation de la leucine, l'isoleucine et la valine.

a) La leucinose (Déficit en décarboxylase des céto-acides ramifiés)

C'est MENKES Qui en 1954 fit la première description de la leucinose et qui lui donna le nom de "Maladie des urines à odeur de sirop d'érable". Il existe actuellement plus de 50 observations de cette maladie dont la plupart sont néonatales. D'autres variantes ont été individualisées, à début plus tardif, à évolution moins sévère.

Après une grossesse et une naissance normales, le début est relativement tardif, après un intervalle libre de 4 à 5 jours, l'enfant ayant été alimenté. Le début est d'autant plus précoce que l'alimentation a été hyperprotidique. Le tableau clinique est celui d'une grande détresse néonatale. Il associe simultanément :

- des troubles respiratoires : apnée, rythme irrégulier, avec cyanose par accès

- des troubles digestifs : refus de boire, vomissements, fausses routes.

- des troubles neurologiques très importants : disparition des réflexes archaïques et particulièrement du Moro, des

troubles de la conscience aboutissant au coma, des convulsions, des troubles du tonus (accès d'hypertonie sur fond d'hypotonie) et, ce qui est tout à fait caractéristique; des mouvements anormaux : mouvements d'élévation et d'extension lente des bras, mouvement de pédalage, de boxe au ralenti.

A ce tableau très grave, s'ajoute une odeur particulière des urines. L'odeur est comparée au sirop d'érable, au bouillon KUB, au curry, au caramel brûlé, au tabac blond. C'est un élément capital d'orientation.

Le syndrome biologique associe :

- fréquemment une cétose (mais non obligatoire)
- une réaction positive à la dinitrophénylhydrazine extériorisant l' α cétoacidémie, qui prend d'autant plus de valeur si l'acétest est négatif.
- l'acidose peut être totalement absente et demeure en tous cas modérée (pH entre 7,30 et 7,35 ; BD entre 0 et - 10).
- Le diagnostic biologique repose sur la chromatographie des acides aminés et des acides α cétoniques montrant l'ascension dans le sang et dans les urines des trois acides ramifiés (leucine, isoleucine, valine avec présence d'alloisoleucine) et de leur cétoacides correspondants.
- Parfois on signale une hypoglycémie.

Le défaut biochimique concerne la décarboxylation oxydative des acides α cétoniques à chaîne ramifiée. Cette diminution de l'activité décarboxylasique a pu être mise en évidence dans les leucocytes et les fibroblastes.

Il s'agit ici, d'une absence complète ou presque complète. En l'absence de régime spécifique pauvre en acides aminés ramifiés, l'évolution est rapidement mortelle en quelques semaines ou mois.

b) Acidémie méthylmalonique (Déficit en méthyl-malonyl CoAisomerase et déficit en méthyl-malonyl CoA racémase).

Le premier cas de cette maladie a été décrit par OBERHOLZER en 1966. Il existe actuellement dans la littérature une vingtaine de cas dont 17 cas néonataux, y compris nos trois cas personnels.

Il semble que l'on puisse dégager deux formes de la maladie au point de vue clinique :

- une forme à début précoce, au 1er ou 2e jour de la vie, d'évolution généralement mortelle en quelques jours ou quelques semaines (STOKKE, cas 4, 5, 15).

- une forme qui débute à quelques mois, souvent après un épisode bénin à l'âge de quelques jours, qui se présente sous forme d'accès et qui aboutit soit à la mort au bout de quelques années, soit présente une survie plus longue dont on apprécie encore mal le recul.

Quelle que soit la forme, les premiers signes sont souvent digestifs (vomissements, anorexie, refus de boire), respiratoires (polypnée), neurologiques d'emblée (hypotonie, coma, convulsions). En quelques heures, la tableau clinique se complète et associe :

- Des troubles respiratoires (10/16) à type de polypnée, d'apnée ou de troubles du rythme.

- Des signes neurologiques majeurs où dominent les troubles de la conscience : léthargie (9/16), coma (4/16), ou l'un faisant

suite à l'autre, associés ou non à une hypotonie (11/16), à des convulsions (4/16), ou à des accès hypertoniques et à des mouvements anormaux.

- Des vomissements qui peuvent devenir incoercibles et entraîner une deshydratation.

- Une hépatomégalie a été constatée dans trois cas et une ostéoporose dans un cas.

Dans la forme à début néonatal, les signes évoluent très rapidement sans traitement, ou malgré lui, et aboutissent à la mort en quelques jours ou semaines. Dans la forme à début tardif, l'évolution se fait par accès, la mort pouvant survenir lors de l'un d'eux. Entre ces épisodes aigus, l'enfant est hypotrophique, hypotonique, parfois microcéphale, et présente un retard psychomoteur.

Au point de vue biologique :

- Le symptome biochimique majeur est représenté par l'accumulation d'acide méthylmalonique ; dans le sang, les taux peuvent atteindre 30-40 mg/100 ml (N = 0), dans les urines, les pics atteignent plusieurs grammes/24 heures avec un taux maximum de 11,25 g dans l'observation de BOISSE (N = traces) ; dans le liquide céphalorachidien 18,6 mg/100 ml dans le cas d'OBERHOZER dans les tissus.

L'étude post-mortem a montré des taux élevés d'acide méthylmalonique dans le cerveau et le foie (cas nº 2 et 3 de MORROW)

- Il existe une acidose métabolique majeure avec un pH parfois très bas (6,85 : BOISSE).

- La cétose est massive, constante, faite de cétones particulières : acétone et cétones à longues chaînes (butanone, pentanone, hexanone) identifiées par chromatographie.

- Des anomalies associées ont été signalées :
- une hyperammoniémie parfois très importante, ayant pu faire discuter l'hypothèse d'une hyperammoniémie congénitale.
- une hyperlactacidémie et une hyperpyruvicémie fréquentes, généralement d'intensité modérées.
- une hypoglycémie, qui, associée à l'hyperlactacidémie, a pu faire envisager l'hypothèse d'un trouble de la néoglycogénèse.

- La chromatographie des acides aminés montre des résultats variables : parfois normale, l'anomalie la plus fréquemment rencontrée étant une hyperglycinémie accompagnée ou non d'une hyper α alalinémie, évoluant par poussées et surtout nette entre les accès de la maladie. Cette hyperglycinémie associée à la cétose peut faire discuter la possibilité d'un déficit en propionyl CoA carboxylase.

- Des anomalies hématologiques particulières sont à signaler : leuconeutropénie (8/16), thrombopénie (5/16) associées ou dissociées.

Le déficit enzymatique démontré dans les leucocytes, les fibroblastes et le foie siège au niveau de la méthylmalonyl-CoA-isomérase, nécessaire à la transformation du méthylmalonate en succinate. La vit. B 12 sous sa forme cobamide intervient à ce niveau comme coenzyme de l'isomerase et l'on distingue une forme B 12 dépendante avec amélioration sous doses massives de vit. B 12, et une forme B 12 résistante.

Tout récemment vient d'être individualiser un cas d'acidémie méthylmalonique par déficit en méthylmalonyl CoA racémase (nécessaire à la transformation du D.M.M.CoA en L.M.M.CoA) et

dont la symptomatologie paraît en tous points identique au déficit en isomérase.

Le traitement de la maladie consiste en la suppression des acides aminés nocifs (Valine, Isoleucine, Méthionine, Thréonine), la correction de l'acidose et la vitaminothérapie B 12 à hautes doses sous forme de cyanocobalamine ou mieux de cobamide coenzyme. La dialyse péritonéale peut permettre de passer un cap critique en corrigeant l'acidose et en assurant l'épuration de l'acide méthylmalonique accumulé.

Le tableau nº 21 résume les différents cas d'acidémie méthyl-malonique.

AUTEURS	OBERHOLZER		STOKKE	LINBLAD	MORROW			
	1	2			1	2	3	4
Antécédents dans la fratrie	0	+	+	0	0	0	+	+
Intervalle libre	8 sem.	3 j.	2 j.	Quelques jours	2 j.	3 sem.	10 j.	2 mois
Troubles de la conscience			Léthargie	Léthargie	Léthargie	Léthargie		Léthargie
Signes neurologiques	Hypotonie convulsions	Hypotonie	Hypotonie convulsions	Hypotonie	Hypotonie	Hypotonie		
Signes respiratoires	Infestion respiratoire		Dyspnée	Polypnée		Infection respiratoire		
Signes digestifs	Ancrexie vomissements constipation	Vomissements constipation		Vomissements	Vomissements	vomissements	vomissements	Vomissments
Acido-cétose	+	+	+	+	+	+	+	+
Acide méthylmalonique	22,5mg/ 100ml serum	27,6 mg/ 100ml serum	1,175mg/ 24 h. urine	1.340mg/ 24 h. urine	30mg/ 100 ml serum			
NFS			Thrombopénie	Neutropenie	Neutro et thrombopénie	Neutro et thrombopénie		Neutropénie
Décès	2 ans		1 mois 1	4 mois		21 mois	4 mois	3 ans
Autopsie	Normale						Normale	Normale

TABLEAU nº 21 - ACIDEMIE METHYL -

MORROW	ZACHELLO	ROSENBERG	BOISSE	O'BRIEN	KANG	CAS PERSONNELS		
5						n° 4	n° 5	n° 15
0	+	0	0			+	0	+
2 j.	4 j.		3 mois ½	4 j.		5 j.	2 j.	12 h.
		Coma	Coma léger	Léthargie	Coma	Léthargie coma	Léthargie coma	Léthargie
Hypotonie convulsions		Hypotonie spasmes en extension	Convulsions	Hypotonie réflexes archaïques ↓		Hypotonie reflexes archaiques ↓	Hypotonie reflexes archaiques ↓	Hypotonie Hypertonie Mouvements anormaux
Infections respiratoires		Polypnée	Polypnée	Polypnée		Polypnée Apnées	Polypnée	Polypnée Apnées
Vomissements		Anorexie	Anorexie vomissements diarrhée	Anorexie		Vomissements		refus de Boire
+	+	+		+	+	+	+	+
13mg/100 ml serum	309mg/24 h. urine	670mg/24 h. urine	11,25g/24 h. urine			960/mg/ h. urine	670mg/24 h. urine	1.700mg/24 h h. urine
Neutropénie	Neutropénie	Thrombonie				Leucopénie	Thrombopénie	
				8 j.	11 j.	35 j.	8 j.	
						Normale		

MALONIQUE

c) Hyperglycinémie avec cétose.

La première observation d'hyperglycinémie avec cétose de la période néonatale a été rapportée par CHILDS et NYHAN en 1961. Depuis, une vingtaine d'observations nous sont parvenues dont 14 dans le détail. Les observations de SHRIER et de SASS-KORTSAK ont un début néonatal, un syndrome clinique tout à fait semblable mais ne présentent pas de cétose. D'autre part, il existe un certain nombre d'observations d'hyperglycinémie sans cétose, apparaissant plus tardivement et dont l'aspect clinique et le désordre métabolique responsable restent différents.

L'intervalle libre est bref, de quelques heures à quelques jours, à l'exception de l'observation de NYHAN en 1963 (4 mois) et de SORIANO (15 jours). Les premiers signes sont des vomissements (3/14), un refus de boire (5/14), des troubles neurologiques d'emblée à type d'abolition des réflexes archaïques (5/14) ou des troubles respiratoires à type de polypnée.

Immédiatement, les signes se complètent pour réaliser un tableau très grave : état léthargique (11/14), voire comateux (7/14) avec des troubles du tonus, soit hypertonie, soit hypotonie, une abolition des réflexes archaïques (5/14), des convulsions (9/14). Il faut signaler des troubles hématologiques au cours des accès : leuconeutropénie (7/14), thrombopénie (4/14) anémie (1/14), signes très semblables à ceux observés dans les Acidémies méthylmalonique.

La mort survient en quelques jours (11/18) ou quelques mois (4/18). Trois cas ont une survie plus longue : CHILDS (7 ans), NYHAN (16 mois), SORIANO (17 mois). L'évolution est grevée

d'épisodes d'acidocétose avec vomissements et troubles de la conscience, souvent déclenchés par des infections respiratoires. Un retard psychomoteur profond se constitue, accompagné de convulsions ainsi qu'un retard staturopondéral et une ostéoporose diffuse.

Au point de vue biochimique, on constate :

- Une acidose métabolique profonde.

- Une cétose très importante faite d'acétone mais aussi de cétones neutres à longues chaînes (butanone, pentanone, hexanone) identiques à celles observées dans l'acidémie méthylmalonique.

- Un taux de glycine augmenté dans le plasma et dans l'urine : 10 à 15 mg/100 ml de sérum (N 3 mg).

Dans plusieurs observations est notée une augmentation associée de la leucine, isoleucine, valine, sérine et de la thréonine. L'enrichissement du régime en leucine, isoleucine, valine, thréonine ou méthionine majore ou déclenche la cétose. 11 autres acides aminés dont la glycine sont inoffensifs et ont même un effet protecteur.

Le bloc métabolique a été démontré pour quelques observations dans les leucocytes, au niveau de la propionyl CoA carboxylase affirmant ainsi l'identité de certaines formes d'hyperglycinémie avec cétose et d'acidémie proprionique (ANDO-HSIA). Néanmoins il est probable que l'hyperglycinémie avec cétose constitue un syndrome biochimique et non pas une entité métabolique véritable. La possibilité d'un bloc métabolique situé sur la voie catabolique de l'isoleucine, au niveau de la bétacétothiolase (qui clive normalement l'alphaméthylacétoacétyl CoA en Acétyl CoA et propionyl CoA) a été suggérée recemment dans

un cas d'hyperglycinémie avec cétose par HILLMAN.

Le tableau nº 22 expose les principaux cas d'hyperglycinémie avec cétose.

AUTEURS	CHILDS	NYHAN	TADA	COCHRANE	VISSER	SCHREIER	BALFE	NYHAN 1	NYHAN 2
Antécédents dans la fratrie	+	+	+	+	+		+		
Intervalle libre	18 h.	4 mois	3 j.	12 j.	36 h.	36 h.	Quelques heures	7 j.	6 j.
Troubles de la conscience	Léthargie	Léthargie Coma		Léthargie Coma			Léthargie		
Signes neurologiques	Hypotonie Convulsions Mouvements anormaux	Hypotonie convulsions	succion Hypotonie convulsions		Hypotonie convulsions réflexes archaïques		Hypotonie convulsions Moro		
Signes respiratoires	Polypnée	Infections	Polypnée Apnées		Polypnée		Polypnée		
Signes digestifs	Vomissements	Anorexie hématémèse	Vomissements	vomissements					
Acidose	+	+++	+++	+	+	-	++	+	+
Evolution	DCD 7 ans	DCD 16 mois	DCD 4 j.	DCD 2 mois	DCD 4 j.	DCD 4 j.	DCD 11 j.	DCD 1 mos½	DCD 21 j.
Autopsie			Oedème cérébral	Fer ↑ dans le foie	N				

TABLEAU N° 22 : HYPERGLYCEMIE AVEC

NYHAN	SORIANO	RAMPINI		RUSHTON					CORBEEL
3		1	2	1	2	3	4	5	
	+	+		+	+	+	+	+	+
3 j.	15 j.	Quelques jours		Quelques heures				2 j.	4 j.
	Léthargie	Léthargie		Léthargie				Léthargie	
	Hypotonie	convul-sions	convul-sions	succion ↓ Hypotonie				Moro ↓ succion ↓ convul-sions	
	Polypnée			polypnée				polypnée	
	Vomisse-ments	vomisse-ments							vomisse-ments
+	+++	+++	-	+	+	+	+	+	+
NCN DCD	DCD 17 mois	DCD 4 mois ½	DCD	DCD 4 j.	DCD 4 j.	DCD 9 j.	DCD 5 j.	DCD 14 j.	DCD
	Dégéné-rescence grais-seuse du foie			Dégénérescence spongieuse de la substance blanche. myélini-nisation retardée					

CETOSE

d) Acidémie propionique (déficit en propionyl CoA carboxylase).

Il n'existe que 6 cas publiés de cette maladie. C'est HOMMES qui en 1968 a décrit le premier cas. Depuis, GOMPERTZ et BARNES ont décrit en 1970, chacun un nouveau cas. COCKBURN en 1972 a rapporté une observation de deux jumeaux, frères du cas princeps décrit par Gompertz. Ces cinq cas ont débuté dans la période néonatale ; enfin, LANDES a rapporté brièvement une autre observation, à début plus tardif, évoluant par poussées, associée à une hyperammoniémie. Les observations de déficit en propionyl-CoA-carboxylase qui ont été décrites initialement comme des hyperglycinémies avec cétose ont été envisagées précédemment (HSIA - ANDO).

Cliniques :

L'intervalle libre est bref : les premiers signes apparaissent avant la 48e heure (5/5). Ce sont des troubles respiratoires à type de polypnée (3/5) avec apnées (1/5), ou des troubles neurologiques, hypotonie généralisée (2/5). Le tableau se complète rapidement par une hypotonie généralisée (5/5), une abolition des réflexes archaïques (4/5) en particulier du réflexe de Moro, par une léthargie (2/5) suivie d'un coma (3/5). BARNES signale en outre des mouvements athétoïdes. Les signes digestifs sont au deuxième plan : vomissements (1/5).

Biochimie.

Il existe toujours une acidose métabolique (5/5), plus ou moins importante. La cétose faite de cétones à longues chaînes, comme dans l'hyperglycinémie avec cétose et l'acidémie méthyl-

malonique, manque dans l'observation de HOMMES, mais est importante ailleurs (4/5). GOMPERTZ signale une hyperlactacidémie, une hyperpyruvatémie et une hyperammoniémie. Le diagnostic repose sur la chromatographie en phase gazeuse des acides gras à courte chaîne du plasma, qui montre une ascension considérable de l'acide propionique et une excrétion anormale de méthylcitrate, de tiglylglycine et de propionylglycine.

On note aussi une accumulation dans le foie (HOMMES) et dans les globules rouges (GOMPERTZ) d'acides gras à nombre impair d'atomes de carbones en C15 et C17.

Le déficit enzymatique porte sur la propionyl CoA carboxylase qui transforme l'acide propionique en acide méthylmalonique.

Evolution :

Les enfants décèdent respectivement à 4, 8, 10 et 13 jours. L'enfant de BARNES vit encore. Le déficit enzymatique étant biotine-dépendant (la biotine est le coenzyme de la propionyl CoA carboxylase), l'enfant est sous régime hypoprotidique associé à une supplémentation en biotine. Il présente néanmoins un retard mental et un retard de croissance.

Le tableau nº 23 expose les cas d'acidémie propionique.

AUTEURS	HOMMES	GOMPERTZ	BARNES	COCKBURN jumeaux	
				1	2
Antécédents dans la fratrie	+	+	+	+	+
Intervalle libre	2 j.	2 j.	2 j.	24 h.	24 h.
Troubles de la conscience	0	Coma	0	Léthargie coma	Léthargie coma
Signes neurologiques	Hypotonie Réflexes archaïques ↓	Hypotonie Réflexes Archaïques ↓	Hypotonie Mouvements anormaux	Hypotonie Réflexes archaïques ↓	Hypotonie Réflexes archaïques ↓
Signes respiratoires	Polypnée	polypnée apnées	polypnée		
Signes digestifs	0	Vomissements	0		
Acidose avec ou sans cétose	+	+	+	+	+
Evolution	DCD 4 j.	DCD 8 j.		DCD 10 j.	DCD 13 j.
Autopsie	Dégénrescence cellules cerebelleuses	Oedème cérébral			

Tableau N° 23 : ACIDEMIE PROPIONIQUE

e) Acidémie isovalérique (déficit en isovaleryl CoA-deshydrogénase).

Ce sont TANAKA et Coll. qui ont décrit pour la lère fois en 1966 cette maladie chez deux enfants d'une même fratrie. ULSTROM en a signalé un cas. C'est NEWMAN qui en 1967 a décrit la première observation néonatale. ANDO a rapporté un cas à début plus tardif en 1970. Depuis, LOTT a rapporté en 1972 une 2e observation à début néonatal à survie prolongée mais dont nous ne connaissons pas de description clinique. Il semble donc que l'on puisse distinguer deux formes à la maladie :

- Une forme néonatale à début très précoce (2 jours) et qui peut être mortelle rapidement (NEWMAN).

- Une forme à début plus tardif (TANAKA-ANDO) évoluant par accès d'acidocétose, déclenchée par ingestion excessive de protides ou une infection intercurrente.

Les signes cliniques sont les mêmes dans tous les cas : Anorexie, en particulier aux protéines (4/4), vomissements (4/4). S'ajoutent rapidement des signes neurologiques graves : convulsions (4/4) avec opistothonos (1/4) léthargie et coma (4/4). L'odeur des urines, de l'haleine et de la sueur est très désagréable : odeur de fromage ou de pied en sueur.

Dans le cas de NEWMAN, l'évolution se fait vers des troubles respiratoires avec convulsions, hypocalcémie et la mort à l'âge de 6 jours. Dans le cas de LOTT, l'institution d'un régime contrôlé en leucine a permis de maintenir l'enfant en vie. Dans les cas de TANAKA, on constate une certaine amélioration avec l'âge, les accès sont moins fréquents. L'état mental est sub-normal.

Au point de vue biologique, on constate :

- une acidose métabolique profonde, résistante aux bicarbonates (NEWMAN)
- une cétonémie et une cétonurie faite de cétones à courtes chaînes
- des acides aminés sanguins et urinaires normaux
- une excrétion massive dans les urines d'acide isovalérique et d'isovalérylglycine.
- dans le sang, une acidémie isovalérique considérable : 30,5 mg/100 ml (TANAKA), soit 200 fois la normale ; 100 mg/100 ml (NEWMAN) soit 1500 fois la normale.

L'étude in vitro de la capacité des leucocytes à dégrader l'acide isovalérique marqué a confirmé le déficit en isovaléryl CoA deshydrogénase, qui transforme l'isovaléryl CoA en bétaméthylcrotonyl CoA (BUDD).

Le tableau nº 24 expose les différents cas d'acidémie isovalérique.

TABLEAU n° 24

	SWEETY FEET SYNDROME				ACIDEMIE ISOVALERIQUE			LOTT
	SIDBURY				NEWMAN	TANAKA		
	1	2	3	4		1	2	
Antécédents dans la fratrie	+	+	+	+		+	+	+
Intervalle libre	3 j.	7 j.	7 j.	4 j.	2 j.	1 mois	1 mois	12 j.
Troubles de conscience	Léthargie		Léthargie		Coma	Léthargie coma		Léthargie
Signes neurologiques	Hypotonie convulsions		Hypotonie convulsions		Hypertonie convulsions	Convulsions		
Signes respiratoires	Polypnée	0	Polypnée	Polypnée	Polypnée	Pneumonie		
Signes digestifs	Anorexie		Anorexie Hémorragie digestive		Anorexie vomissements	Vomissements	Anorexie vomissements	Vomissements
Acidose avec ou sans cétose	+	+	+	+	+++	++++	++++	++
Evolution	DCD 9 j.	DCD 15 j.	DCD 12 j.	DCD 16 j.	DCD 6 j.			
Autopsie		Hémorragie diffuse		granulations cérébrales Foie	hémorragie pulmonaire			
Odeur de l'urine (pieds en sueur)	+	+	+	+	+	+	+	+

f) Sweaty-feet syndrome (N, butyric/n, hexanoïc acidémie)

C'est SIDBURRY qui a décrit la première observation de cette maladie en 1962, puis l'observation d'une famille atteinte en 1967. La littérature ne rapporte pas d'autre cas.

Au point de vue clinique, la maladie débute avant le 8e jour de la vie par une anorexie progressive qui devient totale rapidement (4/4), une indifférence puis une léthargie profonde (4/4). Bientôt le tableau s'aggrave avec une hypotonie généralisée (4/4), des réflexes archaïques abolis (3/4), des convulsions (4/4), une polypnée en rapport avec l'acidose (3/4). Une température un peu élevée (38,5º) et une deshydratation font prendre ces malades pour des infectés. Fait particulier, une odeur désagréable de pied en sueur se dégage des urines, de l'haleine et du sang de ces enfants et donne le nom à la maladie. Il existe un gros foie (2/4) et une thrombopénie (2/4).

Au point de vue biochimique :

- L'acidose est retrouvée dans 4 cas, la cétose manque dans deux cas.

- Les examens de laboratoire sont normaux, y compris la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires.

- La chromatographie des acides gras à courtes chaînes montre une accumulation d'acide butyrique et d'acide hexonique responsables de l'odeur. L'évolution est très rapidement fatale en 9, à 16 jours.

Le déficit enzymatique n'a pas été démontré. En réalité, tout récemment, ANDO et NYHAN, réétudiant les urines d'un des

patients de SIDBURY ont mis en évidence des taux élevés d'acide isovalérique et d'isovalérylglycine identifiant ce syndrome à l'acidémie isovalérique.

Le tableau nº 24 résume ces observations.

g) Acidémie ß hydroxyisovalérique avec ß méthylcrotonyl-glycinurie (déficit en ß méthyl crotonyl CoA carboxylase).

ELDJARN en 1970 et GOMPERTZ en 1971 ont rapporté deux cas de cette maladie.

L'intervalle libre est long : 2 semaines, 6 semaines. Les premiers signes sont une anorexie, des vomissements (2/2) qui entraînent un aplatissement de la courbe de poids. Dans le cas d'ELDJARN s'ajoute un retard psychomoteur progressif, une hypotonie, une atrophie musculaire, des réflexes ostéo-tendineux faibles, une fibrillation de la langue. Dans le cas de GOMPERTZ, une dermatose du cou, des plis, persistante malgré un traitement aux corticoïdes et à la mycostatine, conduit l'enfant à l'hôpital, où l'on constate également une polypnée. Dans les deux cas, on remarque que l'urine a une odeur désagréable d'urine de chat.

Au point de vue biologique, on constate :
- une acidose et une cétose profondes dans le cas de GOMPERTZ
- des acides aminés sanguins et urinaires normaux
- la chromatographie des acides gras de l'urine montre plusieurs métabolites anormaux : l'acideßhydroxyisovalérique éliminé à raison de 400 mg/jour
  la ß méthylcrotonyl glycine 100 mg/j (ELDJARN)
  la tiglyl-glycine (GOMPERTZ)

Le déficit enzymatique porterait sur la méthyl-crotonyl CoA(carboxylase dont le cofacteur est la biotine qui transforme la méthyl-crotonyl-CoA en méthyl-glutaconyl-CoA.

L'évolution est mauvaise dans le cas d'ELDJARN malgré un essai thérapeutique : l'enfant décède à trois mois.

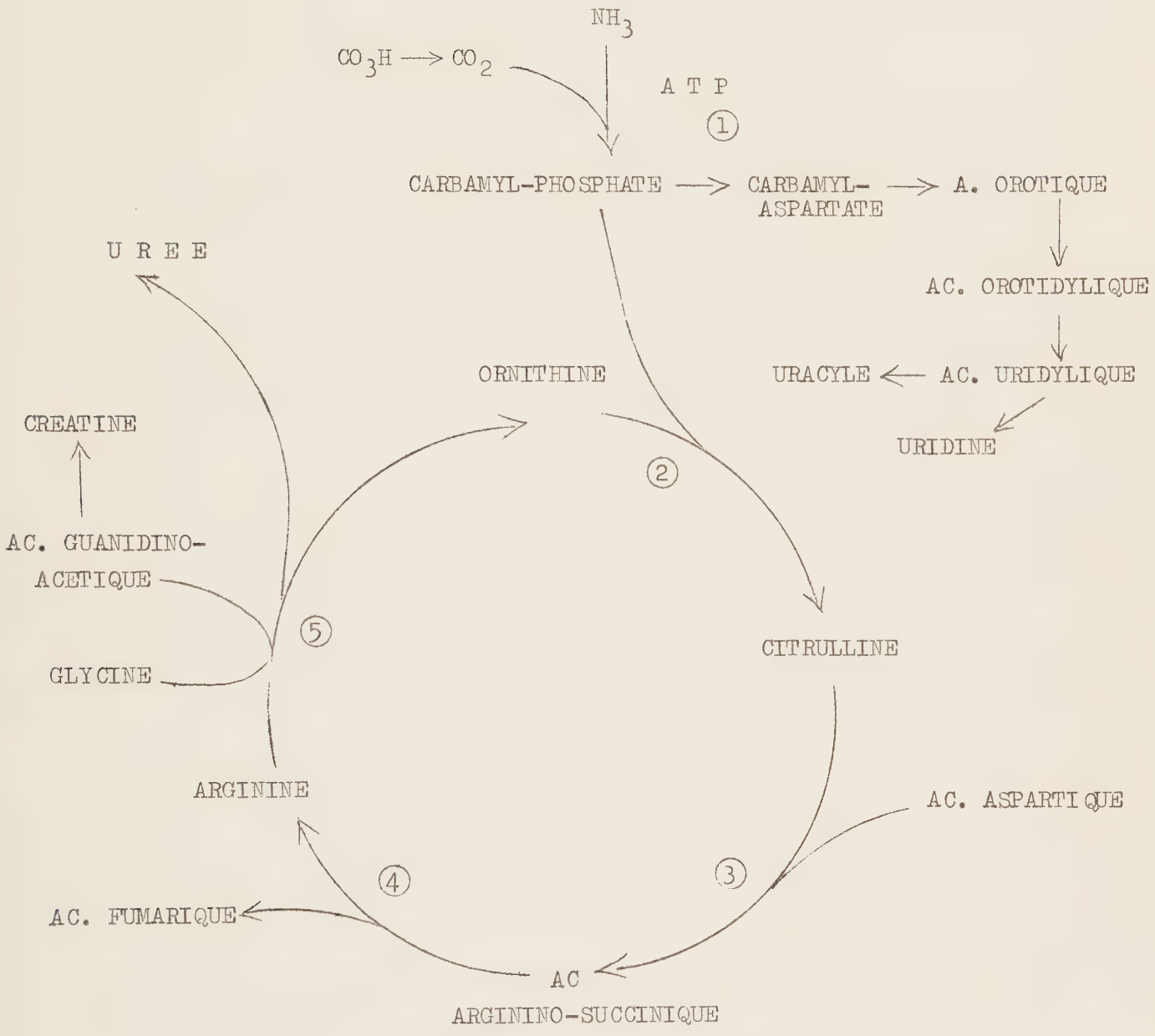
Le malade de GOMPERTZ , traité par un régime restreint en protéines et par la biotine (10 mg/j) vit toujours. Les troubles cliniques et biologiques ont disparu 3 jours après le début du traitement par la biotine, individualisant ainsi une variante biotine-dépendante de la maladie.

Le Tableau nº 25 résume ces observations

TABLEAU Nº 25 : ACIDEMIE β HYDROXY-ISOVALERIQUE

AUTEURS	ELDJARN	GOMPERTZ
Antécédents ns la fratrie	0	0
Intervalle libre	14 j	1 mois 1/2
Troubles de la conscience		Léthargie
Signes neurologiques	Hypotonie Réflexes O.T. Faibles	
Signes respiratoires	Polypnée	Polypnée
Signes digestifs	Anorexie	Vomissements
Acidose avec ou sans cétose	0	+
A. Hydroxy isovalérique	400 mg/j	+
β Méthyl-crotonyl glycine	100 mg/j	+
Evolution	DCD : 3 mois	Sensible à la biotine
Autopsie	Refusée	

SCHEMA DU CYCLE DE L'UREE



① CARBAMYL-PHOSPHATE-SYNTHETASE
② ORNITHINE-CARBAMYL-TRANSFERASE
③ ARGININO-SUCCINIQUE--SYNTHETASE
④ ARGINO-SUCCINASE
⑤ ARGINASE

Figure n° 3

h) Déficit des enzymes du cycle de l'urée. Hyperammoniémies congénitales.

On groupe sous ce terme plusieurs types de maladies qui présentent toutes comme signe commun une hyperammoniémie. Leur étude montre un déficit d'un ou plusieurs enzymes du cycle de l'urée. Ce sont :

1. Le déficit en carbamyl-phosphate-synthétase
2. Le déficit en ornithine-carbamyl-transférase
3. La citrullinémie (déficit en arginosuccinate-transférase)
4. L'acidémie arginosuccinique (déficit en arginosuccinase)

Il existe en outre au moins une observation publiée d'hyperammoniémie néonatale léthale en rapport avec un trouble de la détoxication ammoniacale apparemment primitif, mais dans laquelle n'a pas été mis en évidence de déficit précis (Pauli). Par ailleurs, quelques observations de maladies héréditaires de métabolisme parfaitement individualisées sur le plan enzymatique peuvent comporter une hyperammoniémie notable.

La figure nº 3 montre le cycle de l'urée.

I. DEFICIT EN CARBAMYL-PHOSPHATE-SYNTHETASE.

On ne connaît actuellement que deux cas de cette maladie. C'est FREEMAN qui a décrit en 1964 la première observation d'hyperammoniémie par déficit en carbamyl-phosphate-synthétase. Depuis, HOMMES en 1970 a décrit le deuxième cas. Tout récemment ODIEVRE vient d'en rapporter un 3e cas qui n'est pas analysé ici mais qui est à peu près semblable.

CLINIQUE.

Dans les 2 premiers cas on constate des décès néonataux dans la fratrie : dans la famille Freeman, deux enfants sont décédés à l'âge de 4 semaines, deux enfants sont normaux ; dans la famille de Hommes, après 3 fausses couches, deux enfants sont décédés dans un tableau neurologique grave ; il n'y a pas d'enfant normal.

Les premiers symptomes se révèlent après un intervalle libre assez long : plusieurs jours à trois semaines. Les enfants ont donc reçu une alimentation apportant une quantité de protides notables. Les signes digestifs sont au premier plan. Ce sont des vomissements fréquents de type alimentaire . Ils s'accompagnent de troubles neurologiques : absence de réflexes archaïques, léthargie. Il n'y a pas de trouble respiratoire.

BIOCHIMIE.

Dans le cas de FREEMAN, existe une acidose métabolique modérée avec une cétonurie. Par contre, dans le cas de HOMMES, il n'existe ni acidose, ni cétose.

- Une urémie basse chez HOMMES.
- Une neutropénie chez FREEMAN
- La Chromatographie des acides aminés sanguins montre une augmentation de la glutamine (FREEMAN) et de la glycine (2 à 3 fois la normale) dans les deux cas. Il est à noter que l'hyperglycinémie et la leucopénie se rencontrent également dans les acidémies méthylmaloniques et les hyperglycinémies avec cétose.

- Le dosage systématique de l'ammoniémie permet en définitive d'arriver au diagnostic : augmentation notable dans le

cas de FREEMAN, (400 γ/ 100 ml - N ≤ 100), par contre modéré dans le cas de HOMMES, (100 γ /100 ml - N ≤ 20-60).

- Une hyperlinémie a été constatée dans le cas de FREEMAN à deux reprises notamment lors du coma terminal.

- Une anomalie de la glycolyse semble associée dans le cas de HOMMES, suspectée sur un taux élevé de la glycosémie et des taux bas de lactatémie et de pyruvatémie.

EVOLUTION :

- Les accès s'espacent avec le traitement, en particulier avec le régime hypoprotidique. Les épisodes aigus sont en rapport avec les écarts de régime, mais parfois paraissent sans cause. Les décès surviennent respectivement à cinq mois (FREEMAN) après une laparotomie pour biopsie hépatique, et à sept mois et demi (HOMMES).

- Le déficit enzymatique a été démontré dans les deux cas par biopsie hépatique. L'activité de la carbamyl-phosphate-synthétase est réduite à 22 % (FREEMAN) et 30 % (HOMMES), les autres enzymes du cycle de l'urée sont normaux.

2. DEFICIT EN ORNITHINE-CARBAMYL-TRANSFERASE.

- Les premiers cas de cette maladie ont été rapportés par RUSSEL, LEVIN et coll. en 1962. Il existe actuellement 18 familles connues porteuses de ce déficit, dont font partie nos trois observations personnelles. Parmi ces 18 familles, 8 observations ont débuté dans la période néonatale : (CORBEEL, LONGIN, CAMPBELL, SHORT, SCOTT, observations personnelles numéros 6, 17...), six de ces huit observations concernent des garçons et ont une évolution très sévère, rapidement mortelle à l'exception de notre observation numéro 17. Deux observations

seulement concernent des filles (CORBEEL, LONGIN). Elles ont une évolution beaucoup moins dramatique puisque ces deux enfants sont encore actuellement en vie. Nous ne possédons de relations cliniques détaillées que pour ces deux dernières observations*. Les autres observations masculines se présentent comme des décès néonataux très précoces.

- Après un intervalle libre très bref de 24 à 36 heures maximum apparaissent des vomissements importants, puis un tableau neurologique grave associant un coma hypotonique, des convulsions, parfois des accès hypertoniques. Les troubles respiratoires sont au deuxième plan.

Au point de vue biologique il existe :

- Une hyperammoniémie majeure pouvant atteindre plus de 1200 γ /100ml (CAMPELL).

- Une amélioration élevée de même que l'acide glutamique et la glutamine.

- Une urée sanguine normale.

- Un taux d'acide glutamique et/ou de glutamine augmentés, (CORBEEL) ; la citrulline et l'arginine sont basses. L'ornithine n'est élevée que dans le cas de CORBEEL.

- Pas ou peu d'acidose. Absence habituelle de cétose, ce qui souligne l'importance du dosage systématique de l'ammoniémie qui seule donnera la clé du diagnostic.

L'évolution se fait rapidement vers la mort généralement avant le 15e jour, malgré les diverses tentatives de réanimation, (exsanguino-transfusion, dialyse), et la suppression de l'apport

---

* Les cas de CAMPBELL et SHORT ont été récemment publiés dans le détail dans le New Engl. J. Med.

protéique.

Le déficit enzymatique concerne l'ornithine-carbamyl-transférase. Il a été démontré par l'étude des prélèvements biopsiques ou nécropsiques. Dans tous les cas de garçons il s'agit d'un décifit subtotal. Dans les cas des filles il s'agit d'un déficit partiel, (LONGIN 50 %, CORBEEL 35 %), tous deux associés à un déficit en carbamyl-phosphate-synthétase (50 %). L'étude des Km et des pH optimum, quand elle a été éffectuée, montre en outre la grande hétérogénéité génétique de ces déficits.

3. CITRULLINEMIE (DEFICIT EN ARGININO SUCCINATE SYNTHETASE).

C'est Mc MURRAY qui a décrit le ler cas de cette maladie en 1962. Mais il faut attendre ZEE en 1971 et GHISOLFI en 1972 pour avoir des observations néonatale. WICK rapporte un cas en 1970, mais ne donne pas de relation clinique.

Les premiers symptômes apparaissent entre deux et quatre jours. Ce sont des troubles du tonus, soit hypertonie soit hypotonie abolition des réflexes archaïques, léthargie qui bientôt se transforme en coma, avec convulsions, et apnées. Le laboratoire révèle :

- Une absence d'acidose et de cétose
- Une ammoniémie à la limite supérieure de la normale (1,7 γ/ml - Ghisolfi)
- Une urée sanguine normale.
- La chromatographie des acides aminés sanguins montre un pic de citrulline, qui permet à lui seul de faire le diagnostic, car il n'existe pas de citrulline sur une chromatographie normale.

Le dosage de la citrullinémie montre des chiffres très

importants chez WICK : 144 mg/l.

La citrullinurie est également élevée : ZEE 13,7 mg/mg créatinine (N = 0 ou traces).

Le déficit enzymatique porte sur l'argininosuccinate-synthétase qui condense la citrulline et l'acide aspartique pour former l'acide argininosuccinique.

Il a été démontré par prélèvement hépatique post mortem.

4. L'ACIDURIE ARGININO-SUCCINIQUE (Déficit en arginino-succinase).

Le premier cas d'acidurie argininosuccinique néonatale a été décrit par LEVIN en 1961.

ALLAN et Coll. avaient précédemment décrit l'affection chez deux enfants arriérés mentaux.

Nous connaissons trois cas néonataux depuis ceux de BAUM-GARTNER, de CARTON et de CROME.

Après un intervalle libre bref, de l'ordre de deux à cinq jours, les premiers signes sont digestifs : difficultés alimentaires à type d'anorexie et de vomissements (4/4). Bientôt le tableau clinique se complète, par des troubles de la succion, une abolition des réflexes archaiques (2/4), une hypotonie (2/4) ou une hypertonie (1/4), voire un coma (2/4). Ces troubles neurologiques sont suivis de convulsions à plusieurs reprises (3/4).

On signale des troubles respiratoires à type de polypnée (3/4), d'hémoptysie, de détresse respiratoire terminale. On note une hépatomégalie (2/4), des hémorragies digestives (1/4)

et dans le cas de Levin des troubles des phanères : peau sèche, squameuse, intertrigo, gencives rouges, stomatite.

Au point de vue biochimique, on constate :

Une acidose faible (2/4) avec une cétose modérée voire absente.

Une urée sanguine, un ionogramme, une numération formule sanguine normaux.

Une ammoniémie considérable (8,50 γ / ml).

Une hyperammoniorachie.

La chromatographie des acides aminés montre une augmentaè tion de plusieurs acides aminés.

Alanine (Baumgartner)
Citrulline (Carton)
Cystine "
Ornithine "
Lysine "
Glutamine

L'acide argininosuccinique est retrouvé dans le sang mais surtout dans les urines, et dans le L.C.R. : le seul fait de la présence d'acide argininosuccinique est pathologique car il n'existe pas dans la chromatographie normale. Le déficit porte sur l'argininosuccinase qui transforme l'acide argininosuccinique en arginine et acide fumarique. On l'a d'abord mis en évidence dans le globule rouge, puis dans le foie (LEVIN), et enfin dans le cerveau (CARTON). L'activité est pratiquement nulle dans tous les cas.

L'évolution est très sévère : trois malades sur quatre

sont décédés, respectivement à 3, 6 et 9 jours.

Dans le cas de Levin, l'évolution est grevée de convulsions et un retard psychomoteur important s'installe.

L'autopsie de BAUMGARTNER montre une nécrose du foie et du myocarde, une dégénérescence des tubules rénaux, des anomalies spongiformes des substances blanches et grises du cerveau avec défaut de myélinisation.

L'autopsie du cas de CROME montre des zones cérébrales calcifiées.

Le tableau nº 26 résume les différents cas de déficit des enzymes du cycle de l'urée.

5. HYPERAMMONIEMIE CETOTIQUE, NEONATALE, FAMILIALE, LETHALE.

Ce sont POLONOWSKI, LAPLANE et Coll. qui ont rapporté le cas d'une hyperammoniémie néonatale sans déficit enzymatique démontrable au niveau du cycle de l'urée. Il s'agit d'un garçon dont le frère et une soeur sont décédés à 4 et 5 jours dans un tableau neurologique. Dès le 3e jour, l'enfant présente des vomissements, une hypotonie, des réflexes archaïques diminués, avec un pH à 7,28 et une cétonurie. Bientôt un coma avec décharges tonicocloniques, hypertonie des membres, hypotonie axiale survient. La chromatographie des acides aminés montre une hyperglycinémie, une hyperlysinémie, une hyperacidémie glutamique. Deux exsanguino-transfusions sont nécessaires pour obtenir une amélioration clinique et biologique. Malgré différents essais de réintroduction protidique à l'âge d'un mois et demi, l'enfant présente une hypoprotidémie. Peu à peu, le quotient intellectuel s'abaisse. A l'âge de 12 mois, une poussée d'acidocétose avec

	DEFICIT EN CARBAMYL-P-SYNTHETASE		DEFICIT EN ORNITHINE-CARBAMYL TRANSFERASE				
	FREEMAN	HOMMES	LONGIN	SAUDUBRAY cas personnel n° 6	CAMPBELL	CORBEEL	SAUDUBRAY cas personnel n° 17
Antécédents dans la fratrie	+	+	+	+	+	0	+
Intervalle libre	10 j.	quelques jours	21 j.	2 j.	3 j.	14 j.	6 j.
Troubles de la conscience	Léthargie	Léthargie	Léthargie Coma	Léthargie Coma	Coma	Coma	Coma
Signes neurologiques	Hypotonie	Convulsions Moro	Hypertonie Convulsions	Hypotonie Convulsions Réflexes archaïques ↓		Hypotonie	Hypotonie
Signes respiratoires				Apnées			Polypnée
Signes digestifs	Vomissements	vomissements	Vomissements	Hémorragie digestive		Vomissements	Vomissement Diarrhée
Acidose avec ou sans cétose	+	0	±	0		0	0
Ammoniémie γ/100 ml	400 N < 100	100 20 < N < 60	404	750	1.200 N < 150	300	200
Evolution	DCD 5 mois	DCD 7 mois ½		DCD 11 j.	DCD 5 j.		QD 80
Autopsie	non significative	Dégénérescence spongieuse du cerveau		N			

TABLEAU N° 26 : HYPERAMMONIEMIES

CITRULLINEMIE		ACIDURIE ARGINO-SUCCINIQUE			
ZEE	GHISOLFI	LEVIN	BAUMGARTNER	CARTON	CROME
+	+	0	0	+	+
4 j.	2 j.	5 j.	3 j.	4 j.	2 j.
Léthargie Coma	Léthargie	Coma	Coma	Léthargie	Léthargie
Hypertonie Convulsions	Hypertonie Convulsions	Consulsions	Hypotonie Convulsions	Hypotonie Convulsions	Hypotonie
Apnées	Polypnée Apnées	Polypnée	Polypnée	Détresse respiratoire	Polypnée Hémoptisie
		Vomissement	Anorexie	Anorexie	
±	0	0	+	+	0
	170	850		Elevée	850
DCD 7 j.	DCD 6 j.		DCD 9 j.	DCD 6 j.	DCD 3 j.
	N		Défaut de myélinisation	Pneumonie diffuse	hémorragie méningée. zones cérébrales calcifiées

CONGENITALES

Maladie	Déficit en Glycogéne-	Intolérance au fructo-se	Glycogenose Type I	Déficit en fructose di-phos-phatase	Déficit en 3 céto aci-de CoA transfera-se	Hyperlac-tacidémies congéni-tales	Hyperlac-tacidémie avec hyper α alaninémie
Antécédents dans la fratrie	+	+	+	+	Enfant unique	+	
Intervalle libre	+	+	+	+	+	+	+
Troubles de la conscience	+	0	±	±	+	±	+
Signes neuro-logiques	±	0	±	±	+	+	+
Signes respi-ratoires	+	0	+	+	+	+	+
Signes digestifs	±	+	+	-	+	±	+
Acidose avec ou sans cétose	±	±	±	+	+	+	+

TABLEAU n° 27

Maladie	LEUCINO-NOSE	ACIDE-MIE METHYL MALONI-QUE	HYPER-GLYCI-MIE AVEC CETOSE	ACIDE-MIE PROPIO-NIQUE	ACIDE-MIE ISOVA-LERI-QUE	SWEATY FEET SYN-DROME	ACIDE-MIE β HYDRO-XY-ISOVA-LERIQUE	DEFICIT EN CAR-BAMYL P-SYN-THETASE	DEFICIT EN OR-NITHI-CARBA-MYL TRANS-FERASE	CITRUL-LINE-MIE	ACIDE-MIE ARGINO-SUCCI-NIQUE
Antécédents dans la fratrie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Intervalle libre	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Troubles de la conscience	+	+	+	±	+	+	-	+	+	+	+
Signes neurologiques	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
SIGNES respiratoires	+	+	+	+	±	±	+	-	-	+	±
Signes digestifs	±	±	+	±	±	+	+	+	+	-	±
Acidose avec ou sans catose	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±

TABLEAU N° 28

hyperlactacidémie et hyperpyruvatémie est fatale. Le foie mesure alors 12 cm sur la ligne médiane. Les dosages enzymatiques sur fragment biopsique hépatique montre des taux normaux de glutamine synthétase, d'ornithine transcarbamylase, de transaminases, de carbamyl phosphate synthétase. L'étude de l'incorporation d'ammoniaque marquée à l' N 15 montre un trouble de l'incorporation dans l'urée.

Les tableaux nº 26 et nº 27 synthétisent les principaux signes des maladies du métabolisme des glucides et des protidolipides.

V. ESSAIS DE SYNTHESE SEMEIOLOGIQUE

L'analyse de nos 17 observations et la revue de la littérature des maladies du métabolisme héréditaire révélées très tôt dans l'existence par une "détresse néonatale", nous permet de dégager les points séméiologiques généraux suivants :

1) Il existe un tableau d'ensemble, non spécifique, réunissant des signes qui sont communs à toutes les détresses néonatales quelle qu'en soit l'origine.

En effet la constatation de signes respiratoires (tels que polypnée, irrégularité du rythme, pauses, apnées) de modifications de l'examen neurologique (troubles de la conscience, du tonus, des réflexes archaïques), ou de signes digestifs (refus de boire, vomissements) est extrêmement banale chez un nouveau-né malade et n'oriente pas à priori vers telle ou telle étiologie. Néanmoins devant ces signes non spécifiques, un certain nombre d'éléments cliniques et anamnestiques doit éveiller l'attention et orienter, entre autres, les recherches étiologiques vers une maladie héréditaire du métabolisme.

2) Ces différents éléments sont regroupés dans le tableau nº 28. Aucun de ces éléments pris de façon isolée n'est spécifique et, c'est en fait leur regroupement ou leur modalité évolutive qui en font l'originalité. Ce sont :

a. La notion d'antécédents familiaux.

La notion d'antécédents familiaux a une valeur considé-

rable : Notion de décès néonataux dans la fratrie, ou de détresse néonatale, même s'ils ont été apparemment expliqués par une cause acquise. Les diagnostics supposés d'infection néonatale (en l'absence de critères bactériologiques formels), d'hémorragie méningée ou d'anoxie néonatale au décours d'une gestation et d'un accouchement apparemment normaux, doivent être critiqués systématiquement. Ces diagnostics sont effectivement retrouvés avec une grande fréquence dans la fratrie des enfants atteints. En règle générale, tout décès néonatal dont la cause n'a pas été formellement démontrée par une autopsie, doit être considéré comme suspect. Les résultats des verifications anatomiques, eux mêmes, doivent être précisément analysés. En effet, les comptes rendus d'autopsie de malades décédés d'une amino-acidopathie que nous avons pu lire mentionnent souvent l'existence de lésions bronchopneumoniques, d'hémorragie pulmonaire non spécifique et même d'hémorragie cérébrale alors que la maladie métabolique n'a pas de traduction anatomo-pathologique.

Le fait que dans la quasi totalité des maladies étudiées, la transmission se fasse sur le mode récessif autosomique explique qu'on ne retrouve généralement pas d'antécédent dans les familles paternelles et maternelles ni chez les cousins germains. Néanmoins, certaines maladies ont un mode de transmission différent ; c'est notamment le cas du déficit héréditaire en ornithine carbamyl transférase qui est lié au sexe et où la constatation de décès néonataux masculins dans la fratrie de la mère constitue un argument important pour le diagnostic.

b) Intervalle libre

Il existe pratiquement toujours un intervalle libre entre l'accouchement normal, en l'absence de cause surajoutée, et l'apparition des signes cliniques. On peut incidemment noter que les gestations se déroulent toujours normalement et que les accouchements surviennent à terme. On ne note pas non plus

ELEMENTS GENERAUX D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE D'UNE ACIDOSE NEONATALE PAR ERREUR INNEE DU METABOLISME

ANTECEDENTS FAMILIAUX.

- Consanguinité parentérale
- Détresse néonatale inexpliquée dans la fratrie
- Décès néonataux inexpliqués dans la fratrie

INTERVALLE LIBRE.

- Entre la naissance et l'apparition des troubles

POLYPNEE SINE MATERIA

- Premier signe en date

TROUBLES DE LA CONSCIENCE

- De la léthargie au coma profond

SIGNES NEUROLOGIQUES

- Hypertonie +++
- Hypotonie
- Mouvements anormaux +++
- Disparition des réflexes archaïques
- Signes oculaires
- Crises convulsives

SIGNES DIGESTIFS

- Refus de boire
- Vomissements

ODEUR PARTICULIERE

- (urines, haleine, peau, sérum)

PARTICULARITES DE L'ACIDOSE METABOLIQUE

- Trou anionique
- pH urinaire acide
- Association à une cétonurie +++
- Réaction à la DNPH positive

NEGATIVITE DE LA VERIFICATION ANATOMIQUE.

TABLEAU n° 29

une incidence particulière de fausses couches.

La durée de cet intervalle libre est très variable suivant les maladies en causes et les cas particuliers dans le cadre de la maladie, pouvant aller de quelques heures seulement à plusieurs jours voire semaines. Néanmoins dans tous les cas il existe une période où l'enfant paraît absolument normal (hormis cause surajoutée).

La relation entre la durée de cet intervalle libre et l'institution ou non de l'alimentation est fréquente mais non obligatoire.

- Dans les maladies du métabolisme glucidique (glycogénose type I, intolérance au fructose, déficit en glycogène synthétase, déficit en fructose-di-phosphatase, déficit en 3 cétoacide-CoA-transférase), le dénominateur commun est l'existence d'une hypoglycémie, et c'est le retard à l'institution de l'alimentation qui va déterminer les troubles.

- Dans les maladies du métabolisme protidolipidique, au contraire, on peut penser que les troubles seront d'installation d'autant plus rapide et d'intensité d'autant plus grande que l'enfant a été plus précocément alimenté. D'autre part, la teneur protéique de l'alimentation joue certainement un rôle : les enfants nourris au lait maternel ont souvent, mais non toujours, un intervalle libre plus long que ceux qui reçoivent une alimentation par lait industriel, très riche en protides. Néanmoins, il n' existe aucun parallélisme étroit entre l'alimentation et la survenue des troubles. Dans bon nombre d'observations, les premiers signes ont été en effet notés alors que les enfants n'avaient pas été nourris du tout ou n'avaient reçu encore que des quantités très minimes de protides. Il est probable que le simple fait de l'accouchement et le catabolisme néonatal physiologique des deux premiers jours peuvent en eux mêmes suffire

à jouer le rôle du facteur déclenchant.

Le type de la mutation responsable et l'intensité du déficit enzymatique qui en résulte rend certainement compte aussi des variations d'un cas à l'autre à l'intérieur de chaque maladie ; mais là non plus, n'existe pas de parallélisme étroit.

Ces réserves étant faites, on peut noter que dans l'ensemble les leucinoses ont un intervalle relativement long (3 à 5 jours) de même que la plupart des hyperammoniémies. Par contre l'acidémie isovalérique, l'acidémie méthylmalonique, l'acidémie propionique et l'hyperglycinémie sont dans leurs formes néonatales de révélation très précoce, généralement avant la 36e heure.

C. Les troubles respiratoires.

La polypnée est un symptôme extrêmement fréquent, très souvent premier en date. Il s'agit d'une polypnée sine materia sans signe de lutte, sans cyanose avec auscultation cardiopulmonaire normale, évoquant à l'évidence une acidose métabolique.

Ce signe n'est évidemment pas constant et manque presque toujours dans les hyperammoniémies, qui ne comportent pas de perturbations de l'équilibre acide-base.

D'autres signes respiratoires peuvent venir s'associer à cette polypnée : irrégularité du rythme, tirage, pauses, apnées ; mais ce sont en fait des éléments surajoutés apparus dans un deuxième temps et traduisant d'une façon non spécifique un encombrement pulmonaire ou des troubles neurologiques majeurs.

A la phase d'installation des troubles, il est absolument inhabituel de constater des signes de défaillance cardio-

respiratoire (tachycardie, gros coeur, cyanose, collapsus).

d. Les troubles de la conscience.

Allant de la faible réactivité à la léthargie et au coma profond, les troubles de la conscience sont constants. Le nouveau-né paraît au début endormi, puis inerte ; ces signes ne s'expliquent ni par un collapsus, ni par une deshydratation (qui peut éventuellement coexister en cas de vomissements associés). Il semble qu'à ce point de vue, on puisse distinguer deux tableaux suivant le type de maladie en cause :

- Dans les maladies du métabolisme glucidique, les troubles sont d'intensité variable, généralement liés aux crises convulsives et suivent d'assez près dans leur évolution la correction de l'hypoglycémie et de l'acidémie. Ce caractère de relative bénignité disparaît bien entendu si l'enfant a convulsé trop longtemps et que se sont constituées des lésions cérébrales définitives.

- Dans les maladies du métabolisme protidolipidique, au contraire, les troubles de la conscience sont majeurs. L'aggravation est rapidement progressive, absolument indépendante d'éventuelles crises convulsives et sans aucun parallélisme avec la correction de l'acidose, persistant plusieurs jours après la correction de celle-ci et pouvant même réapparaître alors que le pH n'a pas varié.

e) Les signes neurologiques.

Trois ordres de troubles neurologiques nous paraissent particulièrement fréquents dans les anomalies du métabolisme protido-lipidique :

- Anomalie du tonus dans le sens d'une hypertonie avec augmentation de la résistance des différents segments des mem-

bres et du tronc à la mobilisation passive. Néanmoins, cette hypertonie n'est ni permanente, ni constante et s'observe souvent par accès entre lesquels peut exister une grande hypotonie généralisée, beaucoup moins évocatrice. L'association d'une nuque molle et d'un tronc raide est notée dans de nombreuses observations. Parfois, il s'agit simplement d'un tonus des membres "trop beau" comparativement à l'état de conscience de l'enfant.

- Des spasmes toniques globaux localisés aux membres sont également fréquents de même que des mouvements anormaux sous la forme d'une lente sur élévation d'un membre ou d'une flexion-extension d'un bras ou d'une jambe, un peu analogue à une athétose, entre lesquels l'enfant retrouve son inertie première. Ces mouvements sont spontanés ou déclenchés par l'examen ou les manipulations. Ils ne sont parfois observés qu'après un temps assez long d'examen. Ces mouvements sont particulièrement nets dans les leucinoses.

- Des signes oculaires, quoique rarement mentionnés dans la littérature ils nous praissent fréquents : yeux grand ouverts, fixes, dans le vague, plafonements intermittents, ou encore lents mouvements de balayage latéral et strabisme intermittents, généralement déclenchés par un stimulus (pincement, recherche du réflexe de Moro, friction de la nuque). A un stade évolué, l'ensemble du tableau donne une impression de grande gravité à expression essentiellement neurologique, un peu analogue à ce qui est observé dans les hémorragies ventriculaires massives et dans les décérébrations. La perte très rapide de l'autonomie respiratoire oblige souvent à la mise sous respiration assistée.

Ces signes neurologiques évoluent pour leur propre compte en fonction des métabolites toxiques accumulés, indépendamment de toute crise convulsive et de toute perturbation de l'équilibre acide-base, hydro-électrolytique ou de la glycémie. Même en cas de traitement spécifique, ils mettront plusieurs jours, voire plusieurs semaines à disparaître.

D'autres signes font fréquemment sinon constamment cortège à ce tableau mais ne paraissent pas avoir la même valeur d'orientation :

- Crises convulsives, tonico-cloniques, généralisées ou localisées, quasi constantes, tout au moins sur le plan électrique. Ni l'aspect clinique des crises, ni l'aspect des tracés électriques n'ont de particularités. Ces crises sont de toute façon noyées dans le tableau neurologique susdécrit et ne constituent jamais l'élément clinique central. Il est frappant de constater que, dans aucune de nos observations, ni dans celles de la littérature, les malades ne se sont présentés comme ayant un état de mal convulsif isolé.

- La disparition complète des réflexes archaïques, notamment du réflexe de Moro et de la succion, est presque constante.

- Enfin, il est fréquent de constater des signes de la série pyramidale (réflexes ostéo-tendineux vifs, signes de BABINSKI et de ROSSOLIMO) de signification d'ailleurs discutable.

Par opposition à ce tableau majeur, les anomalies du métabolisme glucidique donnent généralement des atteintes neurologiques moins intenses, réduites à une hypotonie, une simple diminution de la réactivité ou à des crises convulsives. Les signes sont alors liés à l'acidose et à l'hypoglycémie ; comme pour les troubles de la conscience, ils régressent peu à peu, parallèlement à la correction de ces anomalies. La prééminence de l'hypoglycémie explique ici la fréquence des états de mal convulsifs.

f. Le refus de boire est souvent, un des premiers signes en date ; il a en réalité une signification beaucoup plus neurologique que digestive. Les vomissements sont relativement rares, sauf dans les hyperglycémies avec cétose, l'acidémie méthylmalonique et les hyperammoniémies, où ils sont au contraire quasi-constants.

g. La perception d'une odeur particulière.

Bien que non constant et retrouvé seulement dans quelques maladies, ce signe a une valeur d'orientation considérable et mérite d'être recherché de parti pris au cours de toute détresse néonatale inexpliquée. Il faut sentir la peau de l'enfant, son haleine et surtout ses urines. Pour au moins trois maladies, l'odeur des urines permet en effet à elle seule d'orienter le diagnostic. Dans la leucinose : odeur de curry, caramel brûlé, viandox, coton cardé stérilisé au poupinel, ou sirop d'érable (cette dernière odeur n'est guère évocatrice que pour les anglo-saxons et a donné son nom à cette maladie : maladie des urines à sirop d'érable) ;

Dans la β méthylcrotonylglycinurie, odeur d'urines de chat.

Dans l'acidémie isovalérique, les urines dégagent une forte odeur de "pieds en sueur". L'acidémie butyrique et hexanoïque décrite initialement par SIDBURY sous le nom de "SWEATY FEET SYNDROM", correspond à une acidémie isovalérique comme viennent de le démontrer récemment ANDO et NYHAN.

h. L'acidose.

A ces signes cliniques s'ajoutent généralement, mais pas dans tous les cas, une acidose. Cette acidose comporte certains caractères particuliers : il s'agit d'une acidose métabolique souvent profonde avec hypocapnie. Le ionogramme sanguin montre un trou axnionique et l'absence d'hyperchlorémie extériorise bien l'existence d'une accumulation d'acides organiques non dosée par les techniques de routine. Le pH urinaire avant toute administration de bicarbonates est acide, ce qui élimine d'emblée un trouble rénal de l'acidification.

Fait essentiel, l'acidose est habituellement associée à une cétonurie importante (Acétest +++) qui doit d'emblée attirer l'attention, la constatation d'une cétonurie chez le nouveau-né étant tout à fait inhabituelle, à l'inverse de ce qu'on observe chez l'enfant plus grand.

La réaction à la DNPH, de réalisation facile au lit du malade, est souvent positive mais demande à être interprétée. Quand il existe une réaction à la DNPH massivement positive, alors que l'Acétest est négatif, une excrétion d'acides cétoniques inhabituels est hautement probable, ce qui est le cas dans les leucinoses (excrétion de cétoacides ramifiés). Une réaction à la DNPH négative permet en principe d'exclure l'existence d'une cétoacidurie. Cependant la technique de la réaction doit être correcte et l'excretion des acides cétoniques peut être intermittente. La réaction doit donc être vérifiée à plusieurs reprises et sur plusieurs mictions réparties dans le nychtémère. Quand la réaction à la DNPH est modérément positive et associée à une cétonurie massive (Acétest +++), il peut s'agir d'une simple interférence liée aux corps cétoniques et dans ce cas la réaction n'a pas nécessairement de signification spécifique.

Au total, l'association de tout ou partie de ces signes cliniques particuliers doit faire évoquer une maladie du métabolisme héréditaire. Bien entendu, aucun de ces signes pris isolément n'a de valeur spécifique, hormis peut être la cétonurie qui ne s'observe jamais chez le nouveau-né, même dans les conditions cliniques et métaboliques les plus précaires.

Certaines entités cliniques, infiniment plus fréquentes, peuvent réunir un certain nombre des signes ci-dessus décrits. Ainsi certaines infections néonatales, et notamment les méningites, certaines cardiopathies, et notamment l'hypoplasie du coeur gauche et les hémorragies ventriculaires peuvent donner

lieu à une acidose profonde et apparemment primitive. Ces diagnostics doivent donc être formellement écartés en même temps qu'on s'engage dans la recherche d'une maladie du métabolisme. Toutes les recherches étiologiques doivent être menées de front car ces maladies évoluent vite et risquent de tourner court à tout moment.

VI. ATTITUDE PRATIQUE SUR LE PLAN DIAGNOSTIC

Si exceptionnellement, on peut sur la seule clinique soupçonner voire affirmer la maladie en cause, notamment en cas d'odeur particulière, la plupart du temps ce sont les examens complémentaires qui permettent de s'orienter.

Un certain nombre d'examens sont essentiels. Certains doivent être effectués directement par le clinicien au lit du malade. Les autres sont à la portée de n'importe quel laboratoire hospitalier ; ils peuvent ou devraient pouvoir être effectués en microméthode et sont technicables en quelques heures maximum.

Ces différents examens sont rassemblés dans le tableau nº 29.

Ils permettent de reconnaître rapidement la grande majorité des urgences métaboliques.

1. Certains renseignements sont particulièrement intéressants

- S'il existe une acidose, est-elle mixte, respiratoire ou métabolique pure. En cas d'acidose métabolique pure, existe-t-il ou non un "trou" anionique dans le ionogramme qui oriente vers l'existence d'une accumulation d'acides organiques d'origines endogéne ou exogène (intoxication) (maladie métabolique). Au contraire une hyperchlorémie, et un pH urinaire alcalin coexis-

tant avec l'acidose sanguine oriente à priori vers un trouble rénal de l'acidification.

-Existe-t-il une cétose ?

La constatation d'une cétonurie chez le nouveau-né est absolument exceptionnelle et constitue un argument très fort en faveur d'une maladie du métabolisme héréditaire. La réaction à la DNPH (5cc d'urines fraîches + 5 cc d'eau distillée + 1 cc de réactif = réaction positive si précipité et opalescence de type eau dans le Pernod) est positive en cas de cétonurie et quand il existe une excrétion importante d'acides cétoniques.

- Existe-t-il une hyperlactacidémie ?

Qui peut expliquer tout ou partie du trou anionique constaté au ionogramme et rendre compte de l'acidose. L'hyperlactacidémie prend toute sa valeur quand il n'existe pas d'anoxie systémique ou tissulaire.

- Le dosage de l'ammoniémie est indispensable pour reconnaître un déficit enzymatique héréditaire du cycle de l'urée, l'hyperammoniémie étant souvent le seul stigmate biologique de ces affections.

2. Les résultats de ces examens doivent être interprétés en fonction de l'heure précise du prélèvement, des thérapeutiques mises en oeuvre, de l'alimentation reçue.

- Un étiquetage METICULEUX est indispensable et les différents résultats doivent être consignés sur une pancarte récapitulative horaire. On ne saurait trop souligner l'importance du diagnostic dœ tous premiers prélèvements recueillis avant toute thérapeutique.

Tous les prélèvements non utilisés doivent être conservés

au congélateur pour d'éventuelles recherches ultérieures, et notamment les urines des premières 24 heures de l'hospitalisation dont il faut noter précisément le volume. Avec cette donnée évidente, mais souvent négligée, un simple échantillon suffit à de nombreux dosages. Le reste pourra utilement être adressé à des laboratoires spécialisés pour les investigations particulières, fonction de l'orientation étiologique.

3. Examens sanguins.

L'obtention initiale d'un prélèvement sanguin est presque toujours possible, ce qui n'est pas le cas des urines dont on ne peut souvent pas attendre l'émission avant de commencer le traitement.

Outre les examens standards de débrouillage (qui incluent le dosage de l'acide lactique et de l'ammoniémie) il est donc capital de recueillir 5 à 10 cc de sang sur tube sec ou sur héparine qui seront centrifugés pour congélation au freezer du serum ou du plasma réparti en volume égal dans 2 tubes à hémolyse. Ces prélèvements seront utilisés comme les urines pour des recherches biochimiques spécialisées.

Les diverses situations métaboliques doivent toujours être interprétées en fonction du contexte clinique, car beaucoup d'entre elles sont fonctionnelles et transitoires ou simples épiphénomènes au cours d'un grand nombre d'états pathologiques néonataux d'origine non métaboliques. Ainsi, l'hyperlactacidémie et l'acidose métabolique peuvent être associées à toutes les anoxies tissulaires quelle qu'en soit l'origine ; elles sont notamment très fréquentes dans les méningites, les septicémies et les cardiopathies néonatales décompensées.

La thérapeutique, et surtout ses erreurs, ses insuffisances ou ses excès contribuent également à brouiller les cartes ; le

désordre biologique entretenu ou engendré par le traitement doit donc être systématiquement discuté.

La plupart des maladies métaboliques constitutionnelles étudiées ici sont rares, voire exceptionnelles et doivent être confirmées par des explorations spécialisées d'où l'intérêt des prélèvements de sérum et d'urines conservés congelés non utilisés.

Certaines de ces explorations actuellement plus ou moins rares rentrées dans la pratique courante et notamment la chromatographie des acides aminés, sont d'interprétation souvent délicate.

Beaucoup d'amino-acidopathies néonatales révélées par une acidose (par exemple l'acidémie méthylmalonique, l'acidémie isovalérique) ne perturbent pas la chromatographie des acides aminés ou donnent lieu à des modifications indirectes non perceptibles sur le papier. Il en est de même de la plupart des hyperammoniémies.

Une chromatographie des acides aminés normale n'écarte donc absolument pas l'hypothèse d'une amino-acidopathie.

Et beaucoup d'autres examens pourront être nécessaires (acides gras courts, acides cétoniques, acides organiques, etc...) L'indication de ces examens relèvent évidemment de spécialistes.

Inversement, la valeur pathologique à accorder à telle ou telle perturbation d'une chromatographie des acides aminés sur colonne chez le nouveau-né est souvent très incertaine. La signification pathologique d'un trouble, et sa relation avec le tableau clinique sont parfois difficiles à établir ; l'interprétation doit tenir compte des immaturités enzymatiques, des variations physiologiques et d'éventuelles associations.

4. Prélèvements post-mortem

En cas de décès non clairement expliqué par une cause évidente, et notamment s'il existe dans la famille des antécédents identiques, il faut systématiquement prélever le plus près possible après la mort 2 ou 3 fragments de foie (par une petite incision sous costale et non par biopsie à l'aiguille insuffisante) : ces fragments sont recueillis dans un récipient sec et stérile et congelés immédiatement dans un freezer à -80º où ils pourront être conservés. Si le prélèvement post mortem n'a pas été possible tout de suite, on peut recueillir plusieurs fragments de foie et de rein au moment de l'autopsie si celle ci est effectuée moins de 18 heures après le décès. Mais cette méthode est très imparfaite; beaucoup d'enzymes étant déjà degradés. Ces prélèvements pourront être techniqués ultérieurement et permettront un éventuel diagnostic rétrospectif.

Le tableau nº 30 résume les examens complémentaires d'orientation.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES D'ORIENTATION

URINES

- Au lit du malade sur urines fraîches
  Recherche
  - Sucre (corps réduct. tot. et glucose vrai)
  - Albumine
  - Acétone
  - pH
  - Phénistix
  - DNPH (Dinitro-Phenyl-Hydrazine)

- Au labo
  - Iono urinaire (essentiellement Cl et Na)
  - Osmolarité urinaire

> Noter volume urinaire des premières 24 heures. Garder le plus possible de ces urines au congélateur +++

- SANG

- Au lit
  - Dextrostix
  - Ketostix

- Au labo
  - Prise de sang sur papier type test de Guthrie
  - Equilibre acide-base (Astrup : pH - PCO_2 BD)
  - Iono sanguin - osmolarité sanguine
  - Glycémie
  - Calcémie - Magnésémie
  - Acide lactique et si possible pyruvique
  - Ammoniémie

> Prise de sang de 5 à 10 cm3, dont on sépare le plasma ou le sérum à conserver au congélateur, réparti dans 2 tubes.

PRELEVEMENTS POST MORTEM

- Foie - Rein - Intestin.

DIVERS

- E.C.G. (hypocalcémie - hyperkaliémie)
- E.E.G. (pour juger de la gravité de l'atteinte cérébrale)
- PL — Dans un but de diagnostic différentiel (infection, n. méningée etc ...)
- Prélev. bactériologiques
- radios thorax

TABLEAU n° 30

VII. ATTITUDE PRATIQUE SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE

Avant toute identification précise de la maladie en cause, un certain nombre de gestes thérapeutiques peuvent être systématiquement entrepris :

1) Traitement symptomatique de l'acidose.

La correction de l'acidose métabolique nécessite souvent des doses très considérables de bicarbonate. On utilise le bicarbonate semi-molaire, en solution à 42 g 0/00 (qui apporte 5 mEq par ampoule de 10 ml). La dose totale de bicarbonate à apporter est donnée par la formule :

$$\frac{\text{déficit en base (en mEq) x poids en Kg}}{2}$$

Quand le pH est inférieur à 7,20 on injecte d'emblée la moitié de cette dose à la seringue, en intraveineux lent. Ultérieurement, on a intérêt à recontrôler le pH toutes les 6 heures, avant chaque injection de bicarbonate. Certaines acidoses très rebelles peuvent nécessiter jusqu'à 20 à 25 mEq/kg/24 h. Lorsque l'acidose est rebelle malgré ces mesures, ou qu'il apparaît une hyperosmolarité plasmatique ou une oligurie, il faut recourir à d'autres moyens thérapeutiques, au premier rang desquels la dialyse péritonéale.

2) Problèmes de l'alimentation.

Dans les 24 à 48 premières heures, il faut supprimer tout

apport alimentaire protidique et lipidique et perfuser avec du sérum glucosé à 10 %. L'attitude diététique ultérieure est fonction du diagnostic respectif. Dans les maladies du métabolisme glucidique où les troubles sont liés pour la plupart à l'hypoglycémie, il faut très rapidement réintroduire une alimentation normoprotidique, enrichie en glucose, et fractionnée en de nombreuses prises. On a toujours intérêt à supprimer le fructose. Dans les aminoacidopathies, il existe généralement, comme on l'a vu, une relation directe entre l'apport protidique et les troubles observés. Cette notion rend compte en partie de l'intervalle libre. Néanmois, les troubles qui apparaissent avant toute alimentation protéique sont probablement en rapport avec un hypercatabolisme endogène. Cet hypercatabolisme est entretenu par le jeune prolongé. C'est pourquoi, il est essentiel dès la phase iaguë initiale passée, de reprendre le plus vite possible un apport calorique correct pour assurer la reprise de l'anabolisme. Néanmoins, cette reprise de l'alimentation ne doit pas être effectuée avec n'importe quel lait. Il faut en effet éviter à tout prix d'apporter des quantités excessives de protides, largement supérieures aux besoins de l'anabolisme.

A cet égard, la quasi totalité des laits en poudre 1/2 écrémé sont à proscrire car trop riches en protides. Il est préférable de s'adresser à des laits maternisés (S.M.A.S. 26, Nativa, NAN) reconstitués à la moitié ou au 2/3 de leur composition usuelle et complétés avec de l'huile et du sucre jusqu'à obtention d'un apport calorique normal, ou mieux au lait de mère pur ou légèrement coupé d'eau (1/4). Ce régime devra être maintenu tant que persiste un doute sur une aminoacidopathie et dans l'attente d'un diagnostic exact. Ultérieurement, il sera relayé par un régime d'exclusion spécifique fonction de la nature du trouble en cause (par exemple régime contrôlé en acides aminés ramifiés dans le cas d'une leucinose). En l'absence de diagnostic précis, le retour à un apport protidique normal devra toujours

être effectué très progressivement et sous surveillance clinique et biologique étroite (notamment de l'acidose et de la cétose).

3) Indication d'une épuration extra-rénale.

L'indication d'une dialyse péritonéale ou à défaut d'exsanguino-transfusion répétées méritent d'être discutée en fonction de chaque cas particulier. Dix de nos malades sur dix sept ont subi une dialyse péritonéale (obs. nº 2, 3, 4, 5, 6, 10, 14, 15, 16, 17). Chez trois d'entre eux, la dialyse n'a eu aucune efficacité ni clinique, ni biologique et n'a pas empêché l'évolution rapide vers le décès (nº 5 acidémie méthylmalonique, nº 6 hyperammoniémie congénitale, nº 10 diagnostic inconnu). Dans les 7 autres cas la dialyse a permis de franchir un cap critique en apportant une nette amélioration biologique et/ou clinique. Dans les cas nº 15 (ac. M.M.) et nº 17 (Hyperammoniémie congénitale), l'amélioration clinique est quasi immédiate et spectaculaire. Dans les trois observations de leucinose dialysées (2, 3, 16) dans le cas 4 (acidémie méthylmalonique), la dialyse restaure essentiellement les grandes fonctions vitales et entraîne rapidement une amélioration biologique. Par contre, les signes neurologiques et notamment l'hypotonie, les mouvements anormaux et les troubles de la conscience, persistent plusieurs jours voire plusieurs semaines. A la lumière de ces résultats et de ceux de la littérature, il nous semble que les indications suivantes puissent être proposées :

a) une acidose majeure incontrôlable, notamment si elle est associée à une hyperosmolarité sanguine et à une oligurie paraît une indication absolue.

b) même s'il n'existe pas d'acidose, ou si elle est contrôlée, la dialyse peut encore être discutée en fonction de l'état clinique à titre systématique dans le but d'épurer le ou les métabolites toxiques accumulés ; la plupart des acides

aminés et leurs métabolites de dégradation ont en effet une clearance rénale très faible et tout spécialement chez le nouveau né dont on connaît les faibles capacités de filtration glomérulaire. La dialyse a d'autant plus de chances d'être efficace qu'elle est instituée plus tôt. Etant donné l'urgence, on peut donc être amené à la décider de principe quand il existe une présomption clinique suffisante, et avant même les résultats des explorations biochimiques.

La réalisation pratique de la dialyse ne comporte pas de particularité. Sa durée doit être limitée à 24 ou 36 heures maximum, délais au-delà duquel le rendement d'extraction devient très faible en raison de la chute des gradients de concentration. D'autre part, la prolongation de la dialyse au delà de ces délais retarde ou complique la reprise de l'alimentation, et donc de l'anabolisme protéique, et expose au risque de l'hypoprotidémie. La persistance de signes neurologiques même importants ne constitue pas un argument pour la prolongation de la dialyse, puisque la normalisation de ces signes est toujours longue et progressive et qu'elle s'effectue généralement en plusieurs semaines comme on l'a vu.

4) Traitements spécifiques.

Il n'est évidemment pas question de détailler ici les modalités thérapeutiques particulières de telle ou telle maladie. Outre les régimes d'exclusion spécifique, applicables notamment à la leucinose, les acidémies propionique, isovalérique et méthylmalonique, où il est possible de contrôler les acides aminés précurseurs, certains traitements médicamenteux peuvent éventuellement être utiles voire salvateurs. Il s'agit pour la plupart de cofacteurs vitaminiques (type thiamine, biotine, B12) qui peuvent être éventuellement efficaces à doses massives, dans le cas où le déficit enzymatique est vitamino-dépendant.

VIII. CONCLUSIONS

Un certain nombre de détresses néonatales ne reconnaissent pas d'étiologie évidente et sont responsables de décès néonataux inexpliqués.

L'analyse de 17 observations de telles détresses dont 12 étaient en rapport avec une maladie héréditaire du métabolisme (4 leucinoses, 3 acidémies, méthylmaloniques, 2 hyperammoniémies congénitales, 1 acidose lactique congénitale, 1 glycogénose type I, 1 déficit en fructose-di-phosphatase) et la revue de la littérature nous ont permis de dégager une séméiologie générale commune qui peut contribuer fortement à orienter le diagnostic et les recherches étiologiques.

Les principaux signes cliniques sont :

- l'existence de décès néonataux inexpliqués dans la fratrie, la notion d'intervalle libre entre la naissance normale et l'apparition des premiers signes, une polypnée sine materia, des troubles de la conscience, allant de la simple léthargie jusqu'au coma, un refus de boire, des troubles du tonus associant sur un fond d'hypotonie des accès d'hypertonie du tronc et des membres des mouvements anormaux de flexion-extension, des signes oculaires, la perception d'une odeur particulière des urines. En contraste avec ces signes l'examen viscéral est généralement négatif. En cas de décès, la vérification anatomique est généralement normale.

Sur le plan biologique, il existe, la plupart du temps,

mais non toujours une acidose métabolique profonde avec un trou anionique et surtout une cétose particulièrement évocatrice chez le nouveau-né. Cependant ces signes ne sont pas constants, en particulier dans les troubles congénitaux de la détoxication ammoniacale où l'hyperammoniémie est souvent l'unique symptôme bio-chimique.

Aucun de ces symptômes cliniques et biochimiques considérés isolément n'a de valeur spécifique hormis l'hyperammoniémie et peut être la cétose. C'est donc le groupement de ces signes et l'élimination préalable des causes habituelles des détresses néonatales (telles qu'infections généralisées, cardiopathies, maladies respiratoires, etc...) qui permettront d'évoquer le diagnostic.

Les étiologies actuellement inventoriées peuvent se répartir en deux groupes qui donnent quelques particularités à ce tableau clinique d'ensemble :

- Les anomalies du métabolisme glucidique où la symptomatologie associe généralement une hépatomégalie, une hypoglycémie et une hyperlactacidémie et des signes neurologiques moins intenses.

- Les anomalies du métabolisme protido-lipidique où les signes neurologiques sont au premier plan et dont l'évolution immédiate est généralement beaucoup plus sévère, aboutissant à un décès rapide, ou à la constitution d'une arriération mentale profonde.

A l'intérieur de ces deux groupes, l'inventaire étiologique actuel n'est que provisoire et il est prévisible que cette liste va s'accroître dans les années à venir.

La rapidité évolutive de ces maladies oblige à mener de

front les explorations complémentaires et la thérapeutique. Nous proposons une méthodologie d'étude qui tient compte de cet impératif.

Le traitement symptomatique immédiat consiste, avant la r reconnaissance exacte du trouble, à corriger l'acidose et à supprimer totalement l'apport protéique. L'indication d'une dialyse péritonéale, ou à défaut d'exsanguino-transfusions répétées, mérite d'être discutée en fonction de chaque cas particulier. Une acidose incontrôlable ou des désordres électrolytiques majeurs paraissent des indications absolues. Même en leur absence, la dialyse peut encore être indiquée en fonction de l'état clinique, dans le but d'épurer le ou les métabolites toxiques accumulés. Cette dialyse est d'autant plus efficace qu'elle est instituée tôt ; on peut donc la décider de principe quand il existe une présomption clinique suffisante, avant les résultats des explorations biochimiques spécialisées. Cette mesure permet souvent de franchir un cap critique en attendant de pouvoir instaurer le traitement spécifique en fonction du diagnostic.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : P. MOZZICONACCI

Vu :

Le Doyen :

Signé : H. JEROME

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

IX. BIBLIOGRAPHIE

Glycogènose type I.

ABRAMSON H. and KURTZ L.

Familial glycogen disease.

Am. J. Dis. Child., 1946, 72, 5, 510.

BJORUM A.

The occurence of fatty liver family.

Acta Paediatrica, 1926, 6, 225.

JANSEN B. and VAN ZEBEN W.

Glucogeenziekte en veblever.

Maanschr, Voor Kindergennes-Kunde, 1956, XXIV- 84.

KRAMER B., GRAYSEL M., SALOMON M.

Chronic hypoglycemia in childhood.

J. Pediatrics, 1934, 5, 299.

LEVINE.

Glycogene storage disease ; clinical conference on metabolic problems.

Metabolism, 1954, 3, 173.

MASON H. and ANDERSEN D.H.

Glycogen disease.

Am. J. Dis. Child, 1941, 61, 4, 795.

ROSSIER A., CALDERA R., SARRUTS et HOULLE, MARE L.

Les glycogenoses néonatales.

Arch. Fr. Péd., 1960, 7, 886.

SHULMAN J.L. and SATUREN P.
Glycogen storage disease of the liver. Clinical studies during the early neonatal period.
Pediatrics, 1954, 6, 632.

Intolérance au fructose.

CHAMBERS R.A., PRATT R.I.C.
Idiosyncrasy to fructose.
Lancet, 1956, 2, 340.

FROESH E.R., PRADER A., LABHART A., STUBER H.W., WOLF H.P.
Die hereditäre Fructose Intolerancy, eine bishernicht bekannte congenital Stofurcharlihorung.
Schw. Med. Wischr., 1957, 87, 1168.

La Bibliographie de l'intolérance au fructose sera retrouvée dans :

GAJDOS A. et LESTRADET H.
Enzymopathies, fasc. III, Enzymopathies dans le domaine du métabolisme glucidique.
Masson, Ed., Paris, 1971.

STANBURY, WYNGAARDEN, FREDRICKSON.
The metabolic basis of inherited disease. 3e éd.
Mc Graw-Hill Book Company, Edit.

Déficit en glycogène synthétase.

LEWIS G.M., SPENCER-PEE J., STEWART K.M.
Infantile hypoglycaemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver.
Arch. Dis. Childh. 1963, 38, 40.

PARR J., TEREE T.M. and LARNER J.
Symptomatic hypoglycemia, visceral fatty metamorphosis

and aglycogenosis in an infant lacking glycogen synthetase and phosphorylase.
Pediatrics; 1965, 35; 770.

Déficit en fructose-di-phosphatase.

BAERLOCHER K., GITZELMANN R., NUSSLI R. and DUMERMUTH G.
Infantile acidosis lactic due to hereditary fructose I-6 diphosphatase deficiency.
Helv. Paed. Acta, 1971, 26, 489.

BAKER L. and WINEGRAD A.I.
Fasting hypoglycaemia and metabolic acidosis associated with deficiency of hepatic fructose I-6 diphosphatase activity.
Lancet, 1970, 4, 1316.

GREENE H.L., STIFEL F.B., HERMAN R.H.
Hypoglycemia due to fructose I-6 diphosphatase deficiency and the treatment of two patients with folate.
Pediat. Res., 1972, 6, 432.

GREENE H.L., STIFEL F.B., HERMAN R.H.
"Ketotic hypoglycemia" due to hepatic fructose I-6 diphosphatase deficiency.
Amer. J. Dis. Child, 1972, 124, 415.

HULSMANN W.C. et FERNANDES J.
A child with lactacidemia and fruxtose diphosphatase deficiency in the liver.
Pediat. Res., 1971, 5, 633.

PAGLIARA A.S., KARL I.E., KEATING J., BROWN B. and KIRNIS D.M.
Hepatic fructose I-6 diphosphatase deficiency ; a cause of lactic acidosis in infancy.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 76, 1020.

RETBI J.M.

Acidose lactique et hypoglycémie par déficit congénital en fructose I-6 diphosphatase hépatique.
Thèse médecine Paris, René Descartes, 1972.

SAUDUBRAY J.M., PHAM HUU TRUNG, DREYFUS J.C., HENOC A., DE MENIBUS C. et MOZZICONACCI P.

Acidose métabolique néonatale, hyperlactacidémie, hypoglycémie de jeûne et stéatose hépatique associées à une inactivité de la fructose I-6diphosphatase hépatique.
Arch. Fr. Péd., 1971, 28, 670.

SAUDUBRAY J.M., DREYFUS J.C., CEPANEC C., LE LO'CH H., PHAM HUU TRUNG, MOZZICONACCI P.

Acidose lactique, hypoglycémie et hépatomégalie par déficit héréditaire en fructose I-6 diphosphatase.
Arch. Fr. Péd. (sous presse).

Déficit en 3 céto acide-CoA-transférase.

CORNBLATH M., MORROW G., BARNESS L.A., FLEMMING G.A., GINGELL R.L., LEFLER A.T.

A new syndrome of keto-acidemia in infancy.(Abstract)
Ped. Res., 1970, 4, 451.

CORNBLATH M., GINGELL R.L., FLEMING G.A., TILDON J.T., LEFFLER A.T., WAPNIR R.A.

A new syndrome of ketoacidosis in infancy.
J. Pediat., 1971, 79, 413.

GINGELL R., TILDON J.T., CORNBLATH M. and LEFFLER T.A.

A new syndrome keto-acidemia in infancy.
J. Lab. Clin. Med. 1970, 76, 1010.

TILDON J.T., LEFFLER T.A., CORNBLATH M. and STEVENSON J.

Abnormal glucose metabolism in skin fibroblast cultured from a patient with a new syndrome of ketoaciduria.

Pediat. Res., 1971, 5, 518.

TILDON J.T. and CORNBLATH M.
Succinyl-CoA = 3 ketoacid CoA transferase deficiency a cause for ketoaciduria in infancy.
J. Clin. Invest., 1972, 51, 493.

Acidose lactique congénitale.

COHEN
Acidosis lactica congenital.
Pren. Med. Argent., 1967, 54, 1648.

ERICKSON R.J.
Familial infantil lactic acidosis.
J. Pediat., 1965, 66, 1004.

HARTMAN A.F., WOHLTMANN H.J., PURKERSON M.L. and WESLEY M.E.
Lactate metabolism. Studies of achild with a serious congenital deviation.
J. Pediat., 1962, 61, 165.

HAWORTH J.C., FORD J.D. and YOUNOSZAIM K.
Familial chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism.
Canad. Med. Ass. J., 1967, 97, 773.

ISRAEL S., HAWORTH J.C., GOURLEY B., FORD J.D.
Chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism.
Pediatrics, 1964, 34- 346.

LIE S.O., LOKEN A.C., STROMME J.H. and AAGENAES O.
Fatal congenital lactic acidosis in two siblings -I- clinical and pathological findings,
Acta Paed. Scand., 1971, 60, 129.

NORDIO S., LAMEDICA G.M., DE PRA M., TROVINI C.G.
Iperlattacidémia idiopatica del lattante.
Minerva Paed. Acta, 1963, 15, 1068.

SHARER K., MARTY A. and MUHLETHALER J.P.
Chronic congenital acidosis. A fatal case with hyperphosphatemia and hyperlipemia.
Helvetia Paed. Acta, 1968, 23, 107.

SKREDE S., STROMME J.H., STOKKE O., LIE S.O., ELDJARN L.
Fatal congenital lactic acidosis in two siblings II biochimical studies in vivo and in vitro.
Acta Paed. Scand., 1971, 60, 138.

WORSLEY H.E., BROOKFIELD R.W., ELWOOD J.S., NOBLE R.L., TAYLOR W.H.
Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs.
Arch. Dis. Childh. 1965, 40, 492.

Hyperlactacidémie avec hyper α alalinémie.

BRUNETTE M.G., HAZEL B., SCRIVER C.R., MOHYUDDIN F. and DALLAIre L.
Thiamine dependent neonatal lactic acidosis with hyperalaninemia.
Pediat. Res., 1970, 64, 451 (Abstract).

BRUNETTE M.G., DELVIN E., HAZEL B., SCRIVER C.R.
Thiamine responsive lactic acidosis in a patient with deficient low-KMpyruvate carboxylase activity in liver.
Pediatrics, 1972, 50, 702.

Leucinose.

MENKES J.H., HURST P.L., CRAIG J.M.
A new syndrome : progressive familial infantile cerebral

dysfunction associated with an usual substance.
Pediatrics, 1954, 14, 462.

La Bibliographie de la leucinose sera retrouvée dans les ouvrages suivants :

BOISSE J.
Deficit des enzymes des aminoacides.
Enzymopathies, Fascicule II, Paris, 1972, Masson édit.

STANBURY, WYNGAARDEN, FREDRICKSON.
The metabolic basis of inherited disease. 3e éd.
Mc Graw-Hill Book Company, Edit.

Acidémie méthyl-malonique.

BOISSE J., PERELMAN R., RUDLER J., POUSSET J.P., CHARPENTIER C.
L'acidémie méthylmalonique : une cause nouvelle d'acidocétose grave.
Ann. Pediat. 1971, 18, 53.

BUFFET Y.
A propos d'un cas d'acidémie méthyl-malonique.
Thèse Médecine, 1969, Paris.

KANG E.S., SNODGRASS J.P. and PARK S.G.
Méthylmalonyl-CoA racemase defect : another cause of methylmalonic aciduria.
Ped. Res. 1972, 6, 133 (Abstract).

KANG E.S., SNODGRASS P.J., GERALD P.S.
Méthylmalonyl-Coenzyme A racemase defect : another cause of methylmalonic aciduria.
Ped. Res. 1972, 6, 875.

LINDBLAD B., LINDBLAD B.S., OLIN P., SVANBERG B. and ZELLERSTROM R.

Methyl malonic acidemia. A disorder associated with acidosis, hyperglycinemia and hyperlactacidemia.
Acta Paed. Scand., 1968, 57, 417.

MORROW III G., BARNESS L.A., AUERBACH V.H., DI GEORGE A.M., ANDO T., NYHAN W.L.

Observations on the coexistence of methylmalonic acidemia and glycinemia.
J. Pediat. 1969, 74,680.

OBERHOLZER V.G., LEVIN B., BURGESS A. and YOUNG W.F.

An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis.
Arch. Dis. Child., 1967, 42, 492.

O'BRIEN D. and GOODMAN I.S.

The critically ill child : acute metabolic disease in infancy and early childhood.
Pediatrics, 1970, 46, 620.

ROSENBERG L.E., LILLJEQUIST A.Ch. and HSIA Y.E.

An inborn error leading to metabolic acidosis, long chain ketonuria and intermittent hyperglycinemia.
New Engl. J. Med., 1968, 278, 1319.

SAUDUBRAY J.M., BOISSE J., CHARPENTIER C., LEMONNIER A., MOZZICONACCI P.

Etude d'un cas d'acidémie méthylmalonique à début néonatal. Intérêt thérapeutique de la dialyse péritonéale. Discussion de la sensibilité à la vitamine B 12.
Arch. Franç. Ped. 1972, 29, 276.

STOKKE O., ELDJARN L., NORUM K.R., STEEN-JOHNSEN J. and HALVORSEN S.

A new inborn error of metabolism which may cause fatal acidosis in the neonatal period.
Scand. J. Clin. Lab. 1967, 20, 313.

ZACHELLO F., TENCONI R.
Methylmalonic acidemia and vit. B 12 dépendency.
Acta paed. Scand. 1970, 59, 88.

Hyperglycinémie avec cétose.

ANDO T., RASMUSSEN K., NYHAN W.L., DONNEL G.L., BARNES N.D.
Propionic acidemia in patient with ketotic hyperglycinemia.
J. Pediat., 1971, 78, 827.

BALFE J.W., LEVISON H., HANLEY W.B., JACKSON S.H., SASSKORT-SAAK K.
Hyperglycinemia and glycinuria in a newborn.
Canad. Med. Ass. J., 1965, 92, 347.

CHILDS B., NYHAN W.L., BORDEN M., BARD I., COOKE R.E.
Idiopathic hyperglycinémia and hyperglycinuria : a new disorder of aminoacid metabolism.
Pediatrics, 1961, 27, 522.

CHILDS B., NYHAN W.L.
Further observations of a patient with hyperglycinemia.
Pediatrics, 1964, 33, 403.

COCHRANE W., SCHRIVER C.R., KRAUSE V.
Hyperglycinemia, hyperglycinuria syndrome in a newborn infant.
J. Pediat., 1963, 63, 776.

CORBEEL L.M., HARVENGT C.
Coma hyperglycinémique.
Arch. Fr. Pediat., 1970, 27, 1094.

DIEZEL P.B., MARTIN K.

Hyperglycinamie mit familiarer idiopathisher Hyperglycinuric.

Dtsch. Med. Wschr., 1966, 91, 2249.

HSIA Y.E., SCULLY K.J., ROSENBERG L.E.

Defective propionate carboxylation in ketotic hyperglycinemia.

Lancet, 1969, 1, 757.

HSIA Y.E., SCULLY K.J., ROSENBERG L.E.

Inherited propionyl CoA carboxylase deficiency in "ketotic hyperglycinemia".

J. Clin. Invest., 1971, 50, 127.

LEVY L., NISHIMURA R.N., ERICKSON A.M., JANOWSKA S.E.

Hyperglycinemia : in vivo comparison of non ketotic and ketotic (propionic acidemia) forms. II valine response in non ketotic hyperglycinemia.

Ped. Res., 1972, 6, 135.

MENKES J.H.

Idiopathic hyperglycinemia : Isolation et identification of three previously undescribed urinary ketones.

J. Pediat., 1966, 69, 413.

NYHAN W.L., CHISHOLM J.J., EDWARDS R.O.

Idiopatic hyperglycinuria. Report of a second case.

J. Pediat., 1963, 62, 540.

NYHAN W.L.

Treatment of hyperglycinemia.

Amer. J. Dis. Child., 1967, 113 129.

NYHAN W.L., CHILDS B.

Hyperglycinemia : The turnover of glycine, pool size, and the formation of serine.

Amer. J. Dis. Childh., 1962, 104, 509.

NYHAN W.L., CHILDS B.

Hyperglycinemia : the missible pool and turnover rate of glycine and the formation of serine.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 2404.

RAMPINI S., VISCHER D., CURTIUS R.C.H., ANDERS P.W., TANCREDI F., FRISCHKNECHT W., PRADER A.

Hereditäre hyperglycinämie. Klinisches bild und Bestimmung von Glycylsaüre und Oxalsaüre im Urin bei je einem Patientem mit der acidotischen und der nicht acidotischen Form.
Helv. Paed. Act., 1967, 22, 135.

RUSHTON D.I.

Spongy degeneration of the white matter of the central nervous system associated with hyperglycinuria.
J. Clin. Path., 1968, 21, 456.

SASS-KORTSAK A.

Neonatal hyperglycinemia.
J. Pediat., 1965, 67, 945.

SCHREIER K., MULLER W.

Idiopatische Hyperglycinemie (Glycinose).
Dtsch. Med. Wschr., 1964, 89, 1739.

SORIANO J.R.

Hyperglycinemia, ketoacidosis, leukopenia.
Pediatrics, 1967, 39, 818.

TADA K., YOSHIDA T., MORIKAWA A., WADA Y., ANDO T., SHIMURA K.

Idiopatic hyperglycinemia.
Tohuku J. Exp. Med., 1963, 80, 218.

TADA K., ANDO T.

Congenital hyperglycinemia : demonstration of a minor metabolic defect in the parents.
Tohoku J. Exp. Med., 1965, 85, 105.

VISSER H.K., VEENSTRA H.W.
Hyperglycinemia and hyperglycinuria in a newborn infant.
Arch. Dis. Child., 1964, 39, 397.

Catabolisme de l'isoleucine.

DAUM R.S., MAMER O.A., LAMM P.H., SCHRIVER C.R.
A new disorder of isoleucine catabolism.
Lancet, 1971, 2, 1289.

HILLMAN R.E., FEIGIN R.D., TENENBAUM S.M. and KEATING J.P.
Defective isoleucine metabolism as a cause of the "ketotic hyperglycinemia" syndrom.
Ped. Res., 1972, 6, 134 (abstracts)

KEATING J.P., FEIGIN R.D., TENENBAUM S.M., HILLMAN R.E.
Hyperglycinemia with ketosis due to a defect in isoleucine metabolism : a preliminary report.
Pediatrics 1972, 50, 890.

A. Propionique.

ANDO T., RASMUSSEN K., WRIGHT J.M., NYHAN W.L.
Isolation and identification of methylcitrate, a major metabolic product of propionate, in patients with propionic acidemia.
J. Biol. Chemistry, 1972, 247, 2200.

BARNES N.D., HULL D., BALGOLIN L., GOMPERTZ D.
Biotine responsive propionic acidemia.
Lancet, 1970, 2, 244.

COCKBURN F., COHEN M.D., DARLING J.A.B., GILES M., HARKNESS R.A., NICOL A.D.
Propionicacidemia in twins.
Arch. Dis. Childh. 1972, 47, 671.

GOMPERTZ D., STORRS C.N., BAU D.C.K., PETERS T.J., HUGUES E.A.
Localisation of enzymatic defect in propionicacidaemia.
Lancet, 1970, 1, 1140.

HOMMES F.A., KUIPERS J.R., ELEMA J.D., JANSEN J.F. and JONXIS J.H.P.
Propionicacidemia, a new inborn error of metabolism.
Pediat. Res., 1968, 2, 519.

LANDES R.D., AVERY G.B., WALKER A. and HSIA Y.E.
Propionyl CoA Carboxylase deficiency (Propionicacidemia) another cause of hyperammoniemia.
Ped. Res. 1972.

NYHAN W.L., ANDO T., RASMUSSEN K., WADLINGTON W., KILROY A.W., COTTOM D., HULL D.
Tiglicacidemia in propionicacidaemia.
Biochem. J., 1972, 126, 1035.

RASMUSSEN K., ANDO T., NYHAN W.L., HULL D., COTTOM D., DONNEL G., WADLINGTON W. and KILROY A.W.
Excretion of propionylglycine in propionic acidaemia.
Clin. Sc., 1972, 42, 665.

RASMUSSEN K., ANDO T., NYHAN W.L., HULL D., COTTOM D., KILROY A.W., WADLINGTON W.
Excretion of tiglylglycine in propionicacidemia.
Pediatrics, 1972, 81, 1970.

A. Isovalerique.

ANDO T. and NYHAN W.L.
A simple screening method for detecting isovaleric acidemia.
Clin. Chem., 1970, 69, 961.

ANDO T., KLINBERG W.G., WARD A.N., RASMUSSEN K., NYHAN W.L.
Isovaleric acidemia presenting with altered metabolism of glycine.
Pediat. Res., 1971, 5, 478.

ANDO T., NYHAN W.L., BACHMANN Cl. RASMUSSEN K.
Isovaleric acidemia : identification of isovalerate, isovalerylglycine and 3 hydroxyisovalerate in urine of a patient previously reported as having butyric and hexanioc acidemia.
Pediatrics, 1973, 82, 243.

BUDD M.A., TANAKA K., HOLMES L.B., EFRON M.L., CRAWFORD J.D., ISSELBACHER K.J.
Isovaleric acidemia-clinical faetures : genetic defect of leucine metabolism.
New Engl. J. Med., 1967, 277, 321.

LOTT I.T., ERICKSON A.M., LEVY H.L.
Dietary treatment of an infant with isovaleric acidemia.
Pediatrics, 1972, 49, 617.

NEWMAN C.G.H.
Neonatal death associated with isovaleric acidemia.
Lancet, 1967, II, 439.

TANAKA K., BUDD M.A., EFRON M.L. and ISSELBACHER K.J.
Isovaleric acidemia : a new genetic defect of leucine metabolism. Proceedings of the National Academy of sciences of U.S.A., 1966, 56, 236.

ULSTROM R.A.
Ped. Res., 1966, 69, 961 (Abstract).

Sweaty-feet syndrome.

SIDBURY J.B., HARLAN W.R., WITTELS B.
Description of an apparent inborn error of short chain fatty acid metabolism.
Amer. J. Dis. Child., 1962, 104, 531.

SIDBURY J.B., SMITH E.K., HARLAN W.
An inborn error of short chain fatty acid and metabolism (The odor of sweaty feet syndrome).
J. Pediat., 1967, 70, 8.

Acidémie β-Hydroxyisovalerique.

ELDJARN L., JELLUM E., STOKKE O., PANDE H., WAALER P.E.
β-hydroxyisovaleric aciduria and methylcrotonyl glycinuria : a new inborn of metabolism.
Lancet, 1970, 2, 521.

GOMPERTZ D., DRAFFAN G.H., WATTS J.L., HULL D.
Biotin responsive methyl-crotonylglycinuria.
Lancet, 1971, 2, 22.

GOMPERTZ D., DRAFFAN G.H.
The identification of tiglylglycine in the urine of a child with β-methylcrotonylglycinuria.
Clin. Chim. Acta, 1972, 37, 405.

STOKKE O., ELDJARN L., JELLUM E., PANDE H., WAALER P.E.
Beta methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency : a new metabolic error in leucine degradation.
Pediatrics, 1972, 49, 726.

Hyperammoniemies.

1. Déficit en carbamyl-phosphate-synthétase.

FREEMAN J.M., NICHOLSON J.F., MASLAND W.S., ROWLAND P., CARTER S.
Ammonia intoxication due to a congenital defect in urea synthesis.
J. Pediat., 1964, 58, 528.

FREEMAN J.M., NICHOLSON J.F., SCHIMBE R.T., ROWLAND L.P., CARTER S.
Congenital hyperammoniemia ; association with hyperglycinemia and decreased levels of carbamyl phosphate synthetase.
Arch. Neurol., 1970, 23, 430.

HOMMES F.A., DEGROOT C.J., WILMINK C.N., JONXIS J.H.P.
Carbamyl phosphate synthetase deficiency in a infant with severe damage.
Arch. Dis. Child., 1969, 44, 688.

ODIEVRE M., CHARPENTIER C., CATHELINEAU J., VEDRENNE J., DELACOUX DES ROSEAUX F., MERCIE C.
Hyperammoniémie constitutionnelle avec déficit en carbamyl phosphatesynthetase. Evolution sous régime diététique.
Arch. Fr. Ped., 1973, 30,5.

2. Déficit en ornithine-carbamyl-transferase.

CAMPBELL A.G.M., ROSENBERG L.E., SNODGRASS P.J., NUZUM C.T.
Complete ornithine transcarbamylase deficiency, a cause of lhetal neonatal hyperammoniemia.
Ped. Res., 1971, 5, 384 (Abstract).

CAMPBELL A.G.M., ROSENBERG L.E., SNODGRASS P.J., NUZUM C.T.
Lethal neonatal hyperammoniemia due to a complete ornithi-

ne-transcarbamylase deficiency.
Lancet, 1972, 2, 217.

CAMPBELL A.G.M., ROSENBERG L.E., SNODGRASS P.J. NUZUM C.T.
Ornithine transcarbamylase deficiency : neonatal hyperammoniema in males.
New Engl. J. Med., 1973, 288, I.

CORBEEL L.E., COLOMBO J.P., VAN SANDE M., WEBER A.
Periodic attacks of lethargy in a baby with ammonia intoxication due to a congenital defect in ureogenesis.
Arch. Dis. Child., 1969, 44, 681.

LEVIN B., DOBBS R.H., BURGESS E.A., PALMER T.
Hyperammoniemia : a variant type of deficiency of liver ornithine transcarbamylase deficiency.
Arch. Dis. Child., 1969, 44, 143.

LONGIN B.
Les hyperammoniémies par anomalie enzymatique du cycle de l'urée.
Thèse, Lyon, 1971.

SAUDUBRAY J.M., CATHELINAU L., CHARPENTIER C., BOISSE J., ALLANEAU C., LE BONT H., LESAGE B.
Deficit héréditaire en ornithine carbamyl transférase avec anomalie enzymatique qualitative. Relation d'une forme à révélation néonatale et d'évolution rapidement mortelle chez un garçon.
Arch. Fr. Ped., 1973, 1, 15.

SCOTT C.R., CHIANG TENG C., GOODMAN S.I., GREENSHER A., MACE J.W.
X-Linked transmission of ornithine transcarbamylase deficiency.
Lancet, 1972, 2, 1148.

SHORT M.E., CONN O.H., SNODGRASS J.P., ROSENBERG E.L.
Evidence for X-linked inheritance of ornithine transcarbamylase deficiency.
J. Clin. Invest., 1972, 51, 90.

SHORT E.M., CONN H.O., SNODGRASS P.J., ROSENBERG L.E.
X-Linked dominant inheritance of ornithine transcarbamylase deficiency.
Amer. J. Hum. Genetics, 1972, 24, 14 .

SHORT E.M., CONN H.O., SNODGRASS P.J., CAMPBELL A.G.M., ROSENBERG L.E.
X linked dominant inheritance of ornithine transcarbamylase deficiency.
New Engl. J. Med., 1973, 288, 7.

3. Citrullinémie.

McMURRAY W.C., MOHYUDDIN F.
Citrullinuria. A new aminoaciduria associated with mental retardation.
Lancet, 1962, I, 138.

GHISOLFI G., AUGIER D., MARTINEZ J., BARTHE Ph., ANDRIEU P., BESSE P., REGNIER Cl.
Citrullinémie néonatale.
Pédiatrie, 1972, 27, 55.

WICK H., BRECHBUHLER T. and GIRARD J.
Citrullinemia : elevated serum citrulline levels in healthy siblings.
Experientia, 1970, 26, 823.

VAN DER ZEE S.P.M., TRIJBELS J.M.F., MONNENS L.A.H., HOMMES F.A. and SCHRETLEN E.D.A.M.
Citrullinemia with rapidly fatal course.
Arch. Dis. Childh., 1971, 46, 847.

4. Acidurie argino-succinique.

BAUMGARTNER R., SCHNEIDEGGER S., STADLER G. und HOTTINGER A.
Argininberusteinsaüre. Kraukheit den Neueborenen mit letalem Verhauf. (Neonatal death due to arginosuccinic aciduria).
Helv. Paed. Acta, 1968, 23, 77.

CARTON D., DE SCHRIJVER F., KINT J., VAN DURNEC J., HOOFT C.
Arginosuccinic aciduria, neonatal variant with rapid fatal course.
Acta Paed. Scand., 1969, 58, 528.

CROME L. and FRANCE N.E.
The pathological findings in a case of arginosuccinic aciduria.
J. Ment. Defic. Res., 1971, 15, 266.

LEVIN B., MACKAY M.M.H. and OBERHOLZER V.L.
Arginosuccinic aciduria. An inborn error of amino-acid metabolism.
Arch. Dis. Childh., 1961, 36, 362.

LEVIN B., DOBBS R.H.
Hereditary metabolic disorders involving the urea cycle
Proc. Roy. Soc. Med., 1968, 61, 773.

5. Hyperammoniémie cétotique, néonatale, familiale, léthale.

PAULI A., JEUGUET J., ROLLET H., COUSIN J., FARRIAUX J.P., FOURNIER A., NAVARRO J., CATHELINEAU L., AYMARD P., SAUDUBRAY J.M., POLONOWSKI E., LAPLANE R.
Hyperammoniémie cétotique néonatale familiale léthale.
Arch. Fr. Péd., 1972, 7, 699.

Ouvrages et articles consultés.

1. Dialyse péritonéale.

REY F., REY J., CLOUP M., FERON J.F., DORE F., LABRUNE B., FREZAL J.

Traitement d'urgence d'une forme aiguë de leucinose par dialyde péritonéale.
Arch. Fr. Péd., 1969, 26, 133.

SAUDUBRAY J.M., FOURNET J.P., CLOUP M.

Intérêt de la dialyse péritonéale dans le traitement d'urgence des maladies métaboliques d'origine constitutionnelle révélées dans la période néonatale.
Ann. Med. Int., 1971, 122, 1279.

2. Ouvrages généraux.

MOZZICONACCI P., BOISSE J., LEMONNIER A. et CHARPENTIER C.

Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale.
1 vol. Paris, 1968, Expansion scient. franç., édit.
BOISSE J. Mises à jour bibliographiques, Evian, Jacquemaire éd.

SAUDUBRAY J.M., BOISSE J.

Les acidoses métaboliques de la période néonatale en rapport avec une anomalie constitutionnelle du métabolisme.
Journées parisiennes de Pédiatrie, 1971,
197, Flammarion Ed., Paris.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !